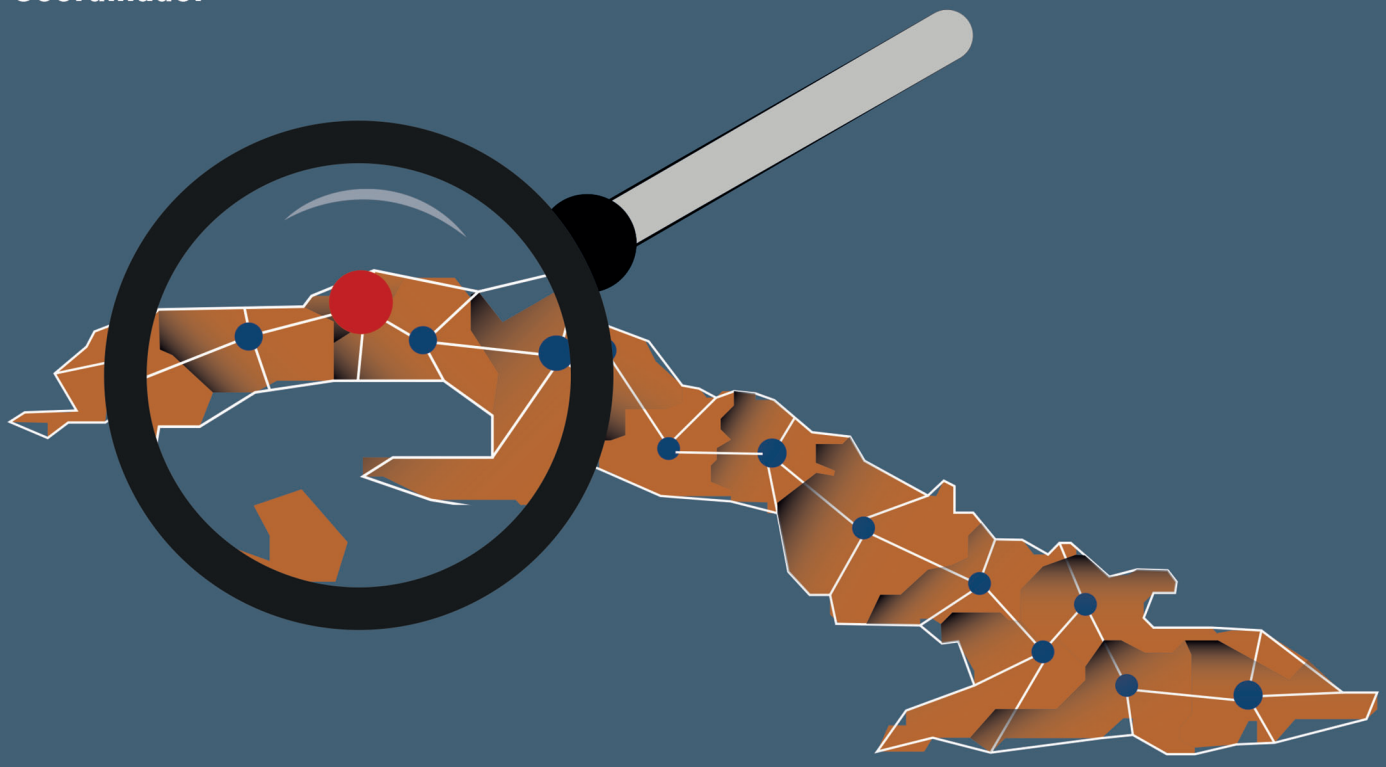
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

Consideraciones sobre ensayos clínicos

Experiencias en Cuba

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • GUÍAS DE ACTUACIÓN

Consideraciones sobre ensayos clínicos

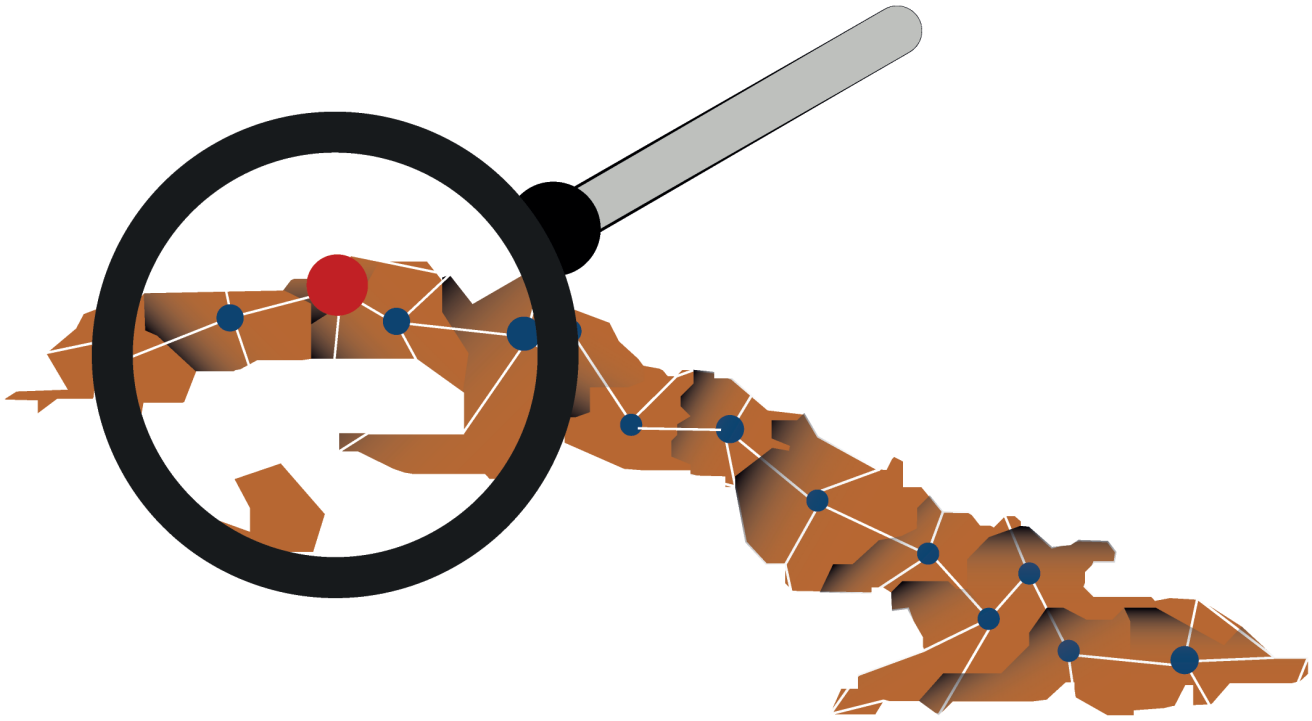
Experiencias en Cuba

EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

Consideraciones sobre ensayos clínicos

Experiencias en Cuba

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • GUÍAS DE ACTUACIÓN

La Habana • 2020

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Hernández Rodríguez, Alberto Inocente. Coord.
Consideraciones sobre ensayos clínicos. Experiencias en Cuba /rev. técnica Alberto Inocente Hernández Rodríguez, Santa Deybis Orta Hernández. —La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2020.
511 p.: il., tab. —(Publicaciones Institucionales. Serie Guías de actuación)

Ensayo Clínico, Investigación/métodos, Investigación Biomédica, Protocolos Clínicos, Ética en Investigación, Cuba

W 20.55.C5

Revisión Técnica: Dr. Alberto Inocente Hernández Rodríguez y Dra. Santa Deybis Orta Hernández
Edición, ilustraciones y emplane: Ing. José Quesada Pantoja
Diseño interior y de cubierta: D.C.V. Mariana Vila Acosta

© Alberto Inocente Hernández Rodríguez, 2020
© Sobre la presente edición:

Esta obra se difunde bajo una licencia Creative Commons de Atribución No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0). Usted es libre de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), no usar la obra de manera comercial (no comercial) y, si produce obras derivadas, mantener la misma licencia que el original (compartir igual). https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es

Editorial Ciencias Médicas, 2020

ISBN 978-959-313-755-3
ISBN 978-959-313-756-0 (PDF)
ISBN 978-959-313-757-7 (Epub)

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle 23 No. 654 entre D y E, El Vedado, La Habana
CP 10400, Cuba
Teléfono: +53 7 836 1893
Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu
Sito web: www.ecimed.sld.cu

Autores

Alberto Inocente Hernández Rodríguez

Doctor en Medicina. Máster en Ensayos Clínicos. Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Titular. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Anai García Fariñas

Doctora en Ciencias de la Salud. Máster en Economía de la Salud. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Titular. Instituto Finlay de Vacunas. BioCubaFarma. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Ania Torres Pombert

Máster en Ciencias de la Información. Licenciada en Información Científica. Diplomada en Gestión de Información en Salud. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de La Habana.

Bárbaro Germán Pérez Hernández

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Titular y Consultante. Facultad de Ciencias Médicas Calixto García. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Carlos Alberto González Delgado

Doctor en Medicina. Máster en Farmacología Experimental. Especialista de II Grado en Farmacología. Investigador Auxiliar. Centro Nacional de Toxicología. Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias.

Carmen Elena Viada González

Máster en Matemática. Máster en Estadística Aplicada. Licenciada en Matemática. Licenciada en Cibernética-Matemática. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar. Centro de Inmunología Molecular. BioCubaFarma. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Carmen Valenzuela Silva

Máster en Matemática. Licenciada en Matemática. Licenciada en Cibernética-Matemática. Investigadora Auxiliar. Centro de Inmunología Molecular. BioCubaFarma.

Clara Ballagas Flores

Máster en Farmacología. Máster en Ensayos Clínicos. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Agregada. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Santa Deybis Orta Hernández

Doctora en Medicina. Máster en Farmacología. Especialista de II Grado en Bioestadística. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública.

Diadelis Remírez Figueredo

Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Licenciada en Bioquímica. Investigadora Titular. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública.

Giset Jiménez López

Doctora en Ciencias de la Salud. Máster en Economía de la Salud. Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Titular. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Gladys Jiménez Rivero

Máster en Ciencias de la Computación y en Ensayos Clínicos. Licenciada en Cibernética-Matemática. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Héctor Lázaro Lara Fernández

Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Farmacología. Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Ignacio Hernández González

Licenciado en Biología. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Centro de Isótopos. Ministerio de Ciencias y Tecnología. Universidad de La Habana.

Isabel Cristina López Zayas

Máster en Ensayos Clínicos. Licenciada en Gestión de Información en Salud. Investigadora Agregada. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Ismary Alfonso Orta

Doctora en Ciencias Médicas. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Farmacología. Investigadora Titular. Profesora Titular. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Ivis Cristina Mendoza Hernández

Máster en Farmacología. Máster en Ensayos Clínicos. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Agregada. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Johannes René Mestre Cabello

Máster en Atención a Urgencias Estomatológicas. Especialista en Cirugía Maxilofacial. Investigador Agregado. Instructor. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Ministerio de Salud Pública.

Julián Rodríguez Álvarez

Máster en Farmacia Clínica. Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Leslie Pérez Ruiz

Máster en Economía de la Salud. Máster en Farmacología. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Auxiliar. Centro de Inmunología Molecular. BioCubaFarma. Universidad de La Habana.

María Acelia Marrero Miragaya

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía. Investigadora Titular. Profesora Titular. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

María Amparo Pascual López

Doctora en Medicina. Máster en Ciencias en Tendencias de la Biotecnología Contemporánea. Mención Ensayos Clínicos. Especialista de I Grado en Bioestadística. Investigadora Titular. Profesora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

María Eugenia Toledo Romaní

Doctora en Ciencias de la Salud. Máster en Epidemiología. Especialista en Medicina General Integral. Investigadora Titular. Profesora Titular. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Martha María Fors López

Doctora en Ciencias de la Salud. Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Bioestadística. Universidad de las Américas. Ecuador.

Mayté Amoroto Roig

Máster en Farmacología Experimental. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Maytee Robaina García

Doctora en Medicina. Máster en Bioestadística. Especialista de I Grado en Bioestadística. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Nivaldo Linares Pérez

Doctor en Ciencias en Salud Colectiva. Máster en Ciencias de la Salud. Especialista en Epidemiología. Investigador Titular. Instituto Finlay de Vacunas. BioCubaFarma.

Pedro Pablo Guerra Chaviano

Ingeniero industrial. Máster en Ensayos Clínicos. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Pedro López Saura†

Doctor en Ciencias Clínicas. Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Bioquímica. Profesor Titular. Investigador Titular. Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. BioCubaFarma. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Rosa María Ortiz Reyes

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Biestadística. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Roselín Valle Cabrera

Máster en Farmacia Clínica. Máster en Ensayos Clínicos. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Agregada. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Sandra Álvarez Guerra

Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacia Clínica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Titular. Profesora Titular. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Servilia Santana Avila

Máster en Formación Didáctica para Profesionales de la Salud. Licenciada en Educación. Profesora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Yamile Cachimaille Benavides

Máster en Farmacia Clínica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Agregada. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Yinet Barrese Pérez

Máster en Farmacia Clínica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Yisel Ávila Albuerne

Máster en Farmacología. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ministerio de Salud Pública.

Dedicatoria

Al Dr. Carlos Manuel García García,† quien desde el principio, como Director del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, brindó no solo su apoyo como máximo dirigente del centro, sino que estuvo presente en cada uno de los talleres que se realizaron para lograr esta obra y brindó todas las alternativas posible para que cada autor pudiera cumplir con su compromiso.

En el orden personal, me dio apoyo material, administrativo y emocional para que como coordinador del libro pudiera llevar adelante este complejo compromiso.

A ti hermano, que no pudiste ver lograda esta tarea, todos los que participamos te dedicamos este logro del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos que contó con la colaboración de autores de otros centros de nuestro país.

Dr. Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador

Agradecimientos

Escribir una obra como esta sin la participación de todos y cada uno de los profesionales investigadores y científicos, especialistas en áreas particulares del conocimiento de los ensayos clínicos y de las ciencias de la investigación, hubiera sido imposible.

Por ello, en primer lugar, agradezco a todos mis compañeros de trabajo por haber oído el llamado para emprender un camino que había sido una intención durante muchos años en la ya larga trayectoria del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (Cencec), contar con un libro cubano de ensayos clínicos, donde, además, se pudieran plasmar las experiencias acumuladas.

De la misma forma les agradezco a todos los autores y directivos de otros ministerios y centros de investigación, por haber participado y colaborado en el logro de este empeño: del Ministerio de Salud Pública (MINSAP): Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Facultad de Ciencias Médicas Calixto García, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) e Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK); de la Industria Biofarmacéutica Cubana (BioCubaFarma): Centro de Inmunología Molecular (CIM) e Instituto Finlay de Vacunas; del Ministerio de la Fuerzas Armadas: Centro Nacional de Toxicología (CENATOX) y del Ministerio de Ciencias y Tecnología: Centro de Isótopos.

Igualmente nuestro agradecimiento a la oficina de la Organización Panamericana de la Salud, que a través de su consultora, Ilena Fleitas Estévez, nos brindó todo su apoyo logístico y profesional, para el desarrollo de todas las actividades que permitieron alcanzar el objetivo propuesto.

A la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica del Ministerio de Salud Pública, que en la persona de su directora, la Dra. Ileana Morales Suárez y su valioso equipo de trabajo, siempre apoyaron esta idea.

Aunque se ha quedado intencionadamente para el final, todos los autores del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, queremos dejar explícito el mayor agradecimiento a la Dra. María Amparo Pascual López (autora de varios capítulos de este libro) creadora y Directora Eterna del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, por haber sido la maestra de todos y cada uno de los especialistas en ensayos clínicos que de este Centro participamos como autores en este libro. Sin su visión de futuro, sin su constancia, no desmayar ante ningún obstáculo, su inteligencia administrativa y su enorme conocimiento en esta temática, es seguro que quienes emprendimos esta obra no lo hubiéramos podido lograr. En una sola palabra, es Map, como cariñosamente la llamamos, la principal autora de este libro. Gracias.

Dr. Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador

Prólogo

El ensayo clínico es una metodología de investigación que permite evaluar en el ser humano un nuevo medicamento o tecnología sanitaria que se pretenda introducir en el mercado y en la práctica médica, de manera eficaz y segura. De esta forma el producto llega a los pacientes aquejados de la enfermedad sobre la cual fue investigado.

Los ensayos clínicos en Cuba datan desde mediados del siglo xx, cuando las experiencias internacionales se fueron introduciendo en un grupo de centros hospitalarios del más alto nivel como el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

La idea de Fidel Castro de que Cuba contara con una sólida industria médico farmacéutica y biotecnológica enfocada hacia las necesidades de la población y las prioridades de salud y que pudiera desarrollar sus propios medicamentos evaluados a través de los estudios clínicos con cumplimiento de las Buenas Práctica Clínicas y la ética de investigación se ha hecho realidad a la luz de cuatro décadas de progreso en este sector, con la puesta a disposición de los pacientes cubanos y del mundo de productos medicamentosos de primera línea.

El desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica en el país fue consolidándose e hizo necesario organizar este proceso investigativo para garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas. Primero se crea la agencia reguladora y luego se fue gestando la necesidad de crear un centro para el diseño y conducción de este tipo de estudio.

El avance de la biotecnología y el aprendizaje obtenido en el marco del intercambio internacional, fundamentalmente en el área de la oncología, fueron factores que determinaron la creación de una institución rectora para la actividad, a pesar que los centros promotores ya venían trabajando de forma directa con los hospitales. Es así como el 30 de noviembre de 1991 se funda en Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, integrado por un grupo de valientes y reconocidos compañeros que asumieron este reto, encabezado por la Dra. María Amparo Pascual López, quien lo dirigió por más de veinte años. Inicialmente su misión fue la de diseñar y conducir estudios clínicos, pero desde el 2015 le fue asignado el encargo estatal de controlar todos los que se realizan en el Sistema Nacional de Salud. Además, ha tenido como parte de su misión la de formar capacidades en esta importante área del conocimiento.

El sistema de ensayos clínicos en el país está integrado por instituciones de salud, centros promotores, universidades, la agencia reguladora y el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, con su Red Nacional de Coordinación. A la par de su crecimiento en estructura se ha incrementado la necesidad de sistematizar todo lo aprendido, que no ha dejado de estar apegado a estándares internacionales y todo el engranaje de instrumentos regulatorios imprescindibles para obtener los resultados que actualmente se exhiben.

En la década de los años noventa se comenzaron a desarrollar medicamentos como el interferón alfa para la leucemia, la estreptoquinasa para el tratamiento del infarto cardiaco. A principio del siglo xxi, ya se evaluaban vacunas terapéuticas para el tratamiento del cáncer y en los últimos años uno de los medicamentos que ha revolucionado la angiología cubana y mundial, el Heberprot P, reduciendo de manera significativa las amputaciones de miembros inferiores en pacientes diabéticos.

Todos estos logros de la ciencia cubana cumplieron un ciclo de estudios preclínicos y clínicos, estos últimos, centrados en el desarrollo de los ensayos en Cuba, el cual fue catalogado en el 2016 por el Dr. Roberto Morales Ojeda como "palanca impulsora del desarrollo de la Salud Pública de Cuba".

En Consideraciones sobre ensayos clínicos. Experiencia cubana *se abordan temas fundamentales que van desde la metodología de los ensayos, garantía de las Buenas Prácticas Clínicas, asuntos regulatorios, manejo de datos, análisis estadísticos, aseguramiento de la calidad, ética de la investigación, entre otros, hasta las peculiaridades que tienen en las diferentes situaciones, servicios, niveles del sistema, así como en algunas especialidades donde adquieren determinados requerimientos que se deben tener en cuenta. Uno de los grupos de temas a destacar es el relacionado con la organización y gestión del ensayo, donde a partir de la experiencia de más de 27 años se describe cómo vencer el reto de hacer estudios clínicos en la realidad de la asistencia médica de un país con no pocas limitaciones de recursos. Gracias a estas experiencias se puede decir que se han conducido más de 160 ensayos en 240 instituciones de salud con la participación de más de 7 000 profesionales como investigadores.*

Se considera entonces este libro como obligada herramienta de consulta para los profesionales de la salud que tanto desde la asistencia médica como en la investigación, desean aprender o consolidar conocimientos para cumplir con las tres funciones básicas que tiene el ensayo clínico en cualquier lugar donde se desarrolle: beneficiar los usuarios de la tecnología en experimentación, mejorar la calidad de la atención médica y fortalecer la formación de los recursos humanos que participan directa o indirectamente.

Es indispensable entonces reconocer que esta obra recoge los principios y requerimientos metodológicos del ensayo clínico como investigación de inestimable importancia, pero enriquecido con el quehacer diario de este admirable grupo de autores que constituyen expertos cubanos en este campo de la investigación, proveniente de múltiples centros tanto del sector de la salud, como de la industria médico farmacéutica y biotecnológica y la academia médica cubana. Su aporte es colofón del desarrollo de los ensayos clínicos en esta pequeña isla del Caribe.

Finalmente se debe reconocer el esfuerzo de todos los que han puesto un granito de arena en este libro y han permitido materializar que nos distingue el compromiso con la salud pública y la calidad, "donde la investigación es, además, el arte de la experiencia"

Dra. Amaylid Arteaga García
Directora del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

Prefacio

En esta ocasión, para la construcción de esta obra colectiva, el camino fue más intenso que largo, la convocatoria final a todos los participantes se concluyó en el mes de julio del 2018 y se empezó a trabajar intensamente desde el mes de septiembre. Es posible que algunos escépticos pensaran que era imposible tener acabado en poco menos de ocho meses este libro, pero el tesón y la colectividad con un objetivo común, logra las metas propuesta.

En este libro se ha tratado de no solo abordar el estado del arte en la temática de los ensayos clínicos, sino, además, en cada una de sus partes, cuando ha sido posible, se han planteado las experiencias cubanas.

El libro cuenta con 16 secciones y 48 capítulos. Se abordan temas que no son precisamente de ensayos clínicos, pero que se consideraron necesarios por su vinculación estrecha a este: "La ciencia, método científico y la investigación científica" y "Gestión de la información", aspectos muy necesarios para el desarrollo de cualquier investigación.

En el resto del libro se abordan desde la historia de los ensayos clínicos, las Buenas Prácticas Clínicas, la ética de investigación, la metodología de los ensayos clínicos, hasta los aspectos estadísticos, organizativos, regulatorios, económicos y particularidades de ensayos clínicos con diferentes productos de investigación, entre otros. Se trató de englobar las diferentes temáticas de esta apasionante metodología de la investigación. Cada capítulo, aunque puede leerse de manera independiente, siempre tiene relación con capítulos precedentes y posteriores.

A todo el colectivo de autores nos hubiera gustado poder abordar en un capítulo los retos que los ensayos clínicos deben enfrentar ante temas como la medicina personalizada, la nanotecnología, el uso de datos en tiempo real y la investigación traslacional. Cada uno de ellos presenta nuevos desafíos a la metodología tradicional de ensayo clínico. De hecho, esta ha ido cambiando ante lo imperioso de hacer llegar con mayor prontitud un producto médico a una población necesitada, pensar en los diseños adaptativos. Este deseo no fue posible, principalmente por falta de tiempo. En otras ediciones esto puede ser abordado.

Todos sabemos que cada obra es perfectible y esta también lo es. Cada autor y los revisores trataron de ser lo más preciso y actuales en los temas, de manera que lo logrado pueda servir a cualquier profesional para incrementar el conocimiento teórico y científico en esta metodología de la investigación.

Dr. Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador

Glosario de términos

Alternativas farmacéuticas: los productos son alternativas farmacéuticas si contienen la misma cantidad, expresada en moles, de las mismas fracciones activas desde el punto de vista farmacéutico, pero difieren en cuanto a su forma farmacéutica (tabletas *versus* cápsulas) o su composición química (distintas sales o ésteres). Las alternativas farmacéuticas liberan la misma fracción activa, por la misma vía de administración, pero en los demás aspectos no son equivalentes farmacéuticos; pueden o no ser bioequivalentes o equivalentes terapéuticos al producto de comparación.

Análisis por intención de tratar: forma de análisis estadístico de los resultados que incluye a todos los pacientes que se han asignado inicialmente a cada grupo de tratamiento independientemente de que completaran o no el periodo de tratamiento o seguimiento.

Biodisponibilidad: la velocidad y magnitud con la cual un principio activo es absorbido desde la forma farmacéutica que lo contiene y se hace disponible en su sitio de acción. Para las formas farmacéuticas cuyo principio activo no está destinado a ser absorbido hacia la circulación sanguínea, su biodisponibilidad puede ser evaluada por mediciones que pretendan reflejar la magnitud y velocidad con que el principio activo se hace disponible en el sitio de acción.

Bioequivalencia: la ausencia de diferencias significativas en la velocidad y magnitud a la cual el principio activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción cuando se administran a la misma dosis molar, bajo condiciones similares en un estudio bien diseñado.

Bioexención: este término se aplica al proceso regulatorio de aprobación de un producto, donde la aplicación (*dossier*) se aprueba a partir de la evidencia de equivalencia que no surge de estudios de equivalencia *in vivo*.

Buenas Prácticas Clínicas: un estándar para los ensayos clínicos que abarca el diseño, conducción, seguimiento, auditorías, análisis, registros, información y documentación de ensayos clínicos, que asegura que los estudios son válidos ética y científicamente y que las propiedades clínicas del producto farmacéutico (diagnósticas, profilácticas o terapéuticas) bajo investigación están convenientemente documentadas.

Buenas Prácticas de Laboratorio: un sistema de calidad relacionado con el proceso organizativo y las condiciones bajo las cuales se planifican, ejecutan, monitorean, registran, archivan e informan, los estudios no clínicos de salud y seguridad ambiental.

Buenas Prácticas de Manufactura: es la parte del aseguramiento de la calidad farmacéutica que asegura que los productos son producidos consistentemente y controlados para los estándares de calidad apropiados a su propuesta de uso y el exigido para la autorización de comercialización.

Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección: documento normalizado donde se implementan las directrices que proporcionan orientaciones técnicas generales acerca de la obtención de materias vegetales medicinales de calidad, desde el cultivo, cosecha y determinadas operaciones poscosecha para la producción sostenible de productos herbarios; directrices que se deben ajustar a la situación de cada país.

Brote: es la ocurrencia de dos o más casos ligados a una enfermedad transmisible.

Búsqueda por campos: opción de búsqueda de algunas bases de datos que permiten la búsqueda de palabras dentro de un campo específico como autor, título, resumen, descriptores, tipo de publicación, entre otros.

Coinvestigador o subinvestigador: cualquier miembro individual del grupo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en un sitio donde se lleva a cabo el estudio para realizar procedimientos críticos relacionados con el estudio o tomar decisiones importantes relacionadas con este (asociados, residentes o becario de investigación).

Consistencia terapéutica: es la garantía que los diferentes lotes industriales (para la investigación o comercialización) con sus variaciones dentro de un rango determinado, tengan un efecto terapéutico consistente, o sea, que los resultados de seguridad y eficacia en los ensayos clínicos sean reproducibles.

Control: cualquier comparador adecuado para la validación del ensayo clínico. El comparador puede ser un tratamiento activo o un control placebo.

Conferencia Internacional de Armonización: La Conferencia Internacional de Armonización (ICH siglas en inglés) consiste en un proyecto conjunto de las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica procedente de Europa, Estados Unidos y Japón, (en la actualidad además, Canadá y Suiza) regiones donde se desarrolla la mayoría de nuevos medicamentos, unidos en el objetivo de armonizar los requisitos técnicos y científicos exigidos para el registro de un medicamento. La primera conferencia se realiza en Bruselas en 1991. Esta armonización, a escala casi mundial, pretende conseguir un doble beneficio: la racionalización en el uso de recursos animales, humanos y también materiales para el desarrollo de nuevos medicamentos y la reducción del tiempo de disposición de un nuevo medicamento en el mercado. A través de este proyecto se ha conseguido armonizar a través de guías todo lo relacionado a la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y se ha agregado en los momentos actuales, un cuarto tema, procesos multidisciplinares. Actualmente existen múltiples temas de armonización que abordan las categorías anteriores y ha cambiado su nombre, por el de Consejo Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano, aunque se continúa denominando por las siglas ICH.

Denominación común internacional: es el nombre que identifica a la sustancia o ingrediente activo farmacéutico. Cada denominación común internacional corresponde a un nombre único, reconocido en todo el mundo y con propiedad pública. La denominación común internacional se conoce también como *nombre genérico*.

Descriptor: término autorizado para utilizar por los sistemas de información porque son extraídos de los vocabularios controlados y describen el contenido de un documento.

Documentación: todo tipo de registros en cualquier forma, incluyendo, aunque no limitado a ello, registros escritos, electrónicos magnéticos y ópticos, escáneres, rayos X y electrocardiogramas, que describan o registren los métodos y resultados de un ensayo, los factores que le afectan y las acciones realizadas.

Efectividad: utilidad de un medicamento, vacuna u otro tratamiento cuando es usado por la población en un largo periodo, bajo condiciones no controladas en el mundo.

Efectividad de vacunas: la tasa de protección conferida por la vacunación en una cierta población. Mide la protección directa e indirecta.

Eficacia de vacunas (protección): es la reducción en el cambio o riesgo del desarrollo clínico de la enfermedad después de la vacunación relacionado con los cambios o riesgo cuando no se ha realizado la vacunación. La eficacia de la vacuna mide la protección directa, un ejemplo es la protección inducida por la vacunación en la muestra de la población vacunada.

Ensayos clínicos pivotales: son los que conducen a la aprobación de un medicamento por una agencia reguladora. Es un estudio que se realiza en la fase III del desarrollo del producto en cuestión. Se le llama también *ensayo confirmatorio*.

Equivalentes farmacéuticos: medicamentos que contienen cantidades idénticas del mismo principio activo (la misma sal o éster de la misma molécula terapéutica) en formas farmacéuticas idénticas (tabletas, cápsula,

ampolla, entre otras), pero que no necesariamente contienen los mismos ingredientes inactivos, que cumplen con los requisitos establecidos en la farmacopea (identidad, potencia, pureza, uniformidad de contenido, velocidad de disolución, entre otros) y están destinados a ser administrados por la misma vía.

Equivalente terapéutico: cuando se trata de medicamentos equivalentes farmacéuticos que después de la administración a las mismas dosis molares sus efectos referidos a la seguridad y eficacia son esencialmente los mismos, demostrado con estudios apropiados.

Estudio caso-control: es un estudio observacional en el que las personas con una determinada enfermedad (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad (controles-vacunados), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo.

Estudios observacionales: estudios epidemiológicos que se focalizan sobre eventos, exposiciones y enfermedades que ocurren en la población durante el curso de la rutina de la vida diaria. No hay intervención experimental sobre el individuo.

Estudio puente: es un estudio realizado en una nueva población para obtener datos farmacodinámicos o clínicos sobre la eficacia, la inocuidad de las dosificaciones y el régimen de administración en la nueva región que permita extrapolar el conjunto de datos clínicos foráneos.

Estudio de tasa de ataque secundaria: una investigación de un brote en una población susceptible definida. La población a ser estudiada es o un *cluster* (en un asentamiento urbano o suburbano) o una local (o familia). Las investigaciones de los brotes pueden ser observacionales o experimentales.

Estudios xenográficos: estudios realizados en modelo experimentales con animales a los que se le ha implantado tumores propios del ser humano

Evento adverso: cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto de investigación, esté o no relacionado con este.

Evento adverso grave (serio): cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:
- Produce la muerte del paciente.
- Amenaza la vida del paciente.
- Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente.
- Provoca una incapacidad, invalidez significativa o persistente.
- Provoca un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.

Fitomedicamento: es un producto de uso humano cuya sustancia activa (mezcla de metabolitos o compuestos naturales que pueden tener un efecto aditivo o sinérgico en su efecto farmacólogo principal) se obtiene de vegetales de origen terrestre o acuático mediante procedimientos específicos y que tiene un uso clínico justificado por los estudios científicos correspondientes. Su indicación médica siempre se realiza después de su registro por una agencia regulatoria de medicamentos. Un sinónimo de este término es *medicamento natural nuevo de origen vegetal*.

Informe periódico de seguridad: es un resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de un producto farmacéutico, con autorización de comercialización. Se entrega a la agencia regulatoria de medicamentos periódicamente, según se establezca en el cronograma.

Immunogenicidad: es la capacidad de una vacuna para inducir memoria inmunológica humoral (mediada por anticuerpos específicos) y celular o ambas mediante inmunidad.

Intercambiabilidad terapéutica: posibilidad de utilizar en la práctica clínica indistintamente productos farmacéuticos intercambiables.

Investigación traslacional: que comprende cualquier diseño, de intervención o observacional analítico cuyo propósito es contrastar conocimientos obtenidos en condiciones experimentales a la población asistida en

la práctica clínica habitual, incluyendo los estudios fármaco-económicos; si bien algunos autores también incluyen dentro de esta denominación a la traslación de toda aplicación de la investigación científica básica sobre nuevos enfoques preventivos, diagnósticos y terapéuticos.

Investigador: persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el sitio donde se realiza el estudio. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llama *investigador principal*.

Manual del investigador: recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes para el mismo en los seres humanos.

Medicamento genérico: es aquel que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa del principio activo en semejante forma farmacéutica que el producto de referencia y cuya bioequivalencia con el producto de referencia se ha demostrado en estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se consideran un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se consideran una misma forma farmacéutica.

Medicamento intercambiable: es un producto terapéuticamente equivalente al producto innovador o comparador y, en la práctica clínica, puede ser intercambiado con el innovador.

Medicamento de marca o de referencia (también llamado "innovador"): es el desarrollado por un laboratorio, quien realiza la investigación necesaria y que ha sido autorizado y comercializado en base a un *dossier* completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad, entre otros y se registra por primera vez.

Medicamentos bioequivalentes: son los equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya biodisponibilidad (velocidad y magnitud) tras su administración en la misma dosis molar es parecida hasta tal punto que sus efectos son esencialmente los mismos, respecto tanto a la eficacia como a la seguridad clínica.

Metabolómica: es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio completo del sistema constituido por el conjunto de moléculas que constituyen los intermediarios metabólicos, metabolitos, hormonas y otras moléculas señal, y los metabolitos secundarios, que se pueden encontrar en un sistema biológico. Permite su determinaion cualitativa y cuantitativa.

Notificación: acción y efecto de informar, dar aviso, hacer saber de forma inmediata y rápida los eventos adversos procedentes de una investigación clínica.

Operadores lógicos: operadores booleanos o posicionales que se utilizan en la construcción de estrategias de búsqueda.

Operadores booleanos: operadores clásicos como *And* (combinar), *Or* (sumar) y *Not* (excluir), que se utilizan en las estrategias de búsqueda para combinar palabras; también pueden representarse por signos.

Operadores posicionales: establecen las relaciones entre los términos por la cercanía o la ubicación de unos respecto a otros, dos ejemplos de estos operadores son *Near* (cerca de) y *Followed by* (seguido de).

Palabra clave: palabra del lenguaje natural que describe el contenido de un documento según el usuario o el indizador y que se asigna libremente

Placebo en vacunas: un comparador en un ensayo de vacunas, que no incluye el antígeno bajo estudio. En el caso de estudios con vacunas monovalentes, debe implicar placebo inerte (solución salina, vehículo de vacunas u otro) o una vacuna antigénicamente diferente. En las vacunas combinadas esto puede implicar que un brazo control en el estudio no se le aplique tratamiento con vacuna.

Potencia estadística: la potencia de una prueba estadística o el poder estadístico es la probabilidad de que la hipótesis nula sea rechazada cuando la hipótesis alternativa es verdadera (la probabilidad de no cometer un error del tipo II).

Prevalencia: el número de personas que tiene una enfermedad a un tiempo específico.

Producto comparador: un producto farmacéutico u otro producto (que puede ser placebo) utilizado como referencia en un ensayo clínico.

Producto farmacéutico multifuente o multiorigen: equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica, que se producen por diferentes fabricantes en el mundo y que puede o no ser equivalente desde el punto de vista terapéutico. Los productos farmacéuticos multifuente que son equivalentes terapéuticos son considerados como intercambiables.

Producto en investigación: forma farmacéutica de un ingrediente activo, dispositivo, biomaterial, diagnosticador o equipo médico, incluyendo un producto registrado, cuando es utilizado o presentado (formulado, envasado o empaquetado) en una forma farmacéutica diferente a la registrada, una nueva vía de administración o cuando es utilizado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional acerca de una indicación aprobada.

Protocolo: documento que describe los objetivos, diseño, metodología, consideraciones éticas, estadísticas y organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden quedar explícitos por otros documentos a los que haga referencia el protocolo.

Reacción adversa al medicamento: es una respuesta a un producto farmacéutico (incluye vacunas) durante su uso clínico posterior al registro, que ocurre a dosis normalmente usadas y que fueron evaluadas en los humanos durante el desarrollo de los ensayos clínicos.

Reacción adversa: toda respuesta nociva e involuntaria a un producto en investigación, a cualquier dosis, se consideran reacciones adversas al producto en investigación, durante la experimentación clínica, previa a la aprobación de un nuevo producto o nueva aplicación del mismo, particularmente cuando las dosis terapéuticas no estén establecidas. La reacción adversa al fármaco se considera cuando entre un producto y el evento adverso existe una posibilidad razonable de relación causal o que no se pueda descartar una relación entre ambos. Respecto a productos comercializados es una respuesta nociva e involuntaria a un medicamento que se produce a dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades.

Reacción adversa inesperada: reacción adversa de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto

Reporte de eventos adversos: reporte que entrega el promotor a la agencia regulatoria de los eventos adversos, procedente de la investigación clínica en curso, el que no tiene que realizarse de forma inmediata y donde debe existir relación de causalidad.

Reactogenicidad: eventos que se considera que han ocurrido en relación causal a la medicación o vacunación. Pueden ser locales o sistémicas.

Reporte de caso: documento (que es usado) sobre los sujetos en los ensayos clínicos en el transcurso del estudio como está definido en el mismo. Los datos deben ser recogidos mediante procedimientos que garanticen la conservación, mantenimiento y reparo de la información y permitan el fácil acceso para la verificación, auditoría o inspección.

Reporte de eventos adversos: reporte que entrega el promotor a la agencia reguladora de medicamentos, de los eventos adversos procedentes de la investigación clínica en curso. El formato y tiempo para su entrega dependerá de las normas establecidas al respecto por el país y en este debe declararse la relación de causalidad.

Seroconversión: incremento predefinido en la concentración de anticuerpos, considerado para correlacionar con la transición de seropositivo a seronegativo, brinda información de la inmunogenicidad de una vacuna. Si hay anticuerpos preexistentes la seroconversión es definida por una transición de una desprotección clínica a un estado de protección.

Tesauro/vocabulario controlado: documento normativo, tipo diccionario, que incluye los términos autorizados (descriptores) sobre un área del conocimiento con el objetivo de eliminar la variabilidad y garantizar con-

sistencia tanto en el proceso de indización de documentos como en la búsqueda. Se utilizan para traducir las palabras clave del lenguaje natural a los términos autorizados para los sistemas de información.

Truncamiento: opción de búsqueda que permite buscar y recuperar todos los términos de la misma raíz usando diferentes símbolos al final de cada uno (*, #, ?), es recomendable cuando se quiere hacer una búsqueda muy general sobre un tema, por ejemplo, al escribir neurol*, se obtienen todos los resultados a asociados a las palabras que comienzan con esta cadena de caracteres como: neurología, neurólogo, neuroléptico.

Vacunas combinadas: productos diseñados para proteger contra:

- Una compleja enfermedad infecciosa causada por diferentes cepas o serotipos de un organismo.
- Protección contra múltiples enfermedades infecciosas.
- La combinación de las dos anteriores.

Validez externa: grado en que las conclusiones obtenidas con la muestra de población que participa en un estudio pueden ser generalizadas a la población de referencia o a otras poblaciones (población general) de otros lugares y momentos.

Validez interna: grado en el cual el o los grupos experimentales y de referencia se han formado y cotejado de tal manera que las diferencias observadas entre ellos en las variables dependientes estudiadas, pueden atribuirse solamente a la intervención sometida a investigación.

Contenido

SECCIÓN I. LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA/ 1

Capítulo 1. Ciencia, método científico e investigación científica/ 1
- Pasos del método científico/ 3
- Investigación científica/ 4
- Clasificación de las investigaciones/ 4
  - Estudios cualitativos/ 4
  - Estudios cuantitativos/ 5

BIBLIOGRAFÍA/ 7

SECCIÓN II. GESTIÓN DE INFORMACIÓN Y SU APLICACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA/ 9

Capítulo 2. Consideraciones teóricas, metodológicas y prácticas de la gestión de información y su aplicación en la investigación clínica/ 9
- Competencias para el manejo de la información en la investigación científica/ 11
- Clasificación de las fuentes de información y criterios para su selección/ 13
  - Internet como soporte y fuente de información médica/ 15
- Consideraciones generales para la búsqueda y evaluación de la literatura científica/ 16
  - Búsqueda/ 17
  - Evaluación de los resultados/ 18
  - La metodología de la medicina basada en evidencias aplicada a los ensayos clínicos/ 19
- Comunicación de resultados de un ensayo clínico: requisitos de calidad del informe a publicar/ 27

BIBLIOGRAFÍA/ 29

SECCIÓN III. ENSAYOS CLÍNICOS. ANTECEDENTES HISTÓRICOS/ 31

Capítulo 3. Antecedentes en la evolución de los ensayos clínicos/ 31
- Ámbito internacional/ 33
- Ámbito nacional/ 35

BIBLIOGRAFÍA/ 39

SECCIÓN IV. ESTÁNDARES PARA LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 41

Capítulo 4. Buenas Prácticas Clínicas/ 41
- Antecedentes y generalidades/ 43
- Surgimiento de las Buenas Prácticas Clínicas/ 43
  - Elementos distintivos en las Buenas Prácticas Clínicas cubanas/ 45
  - Buenas Prácticas Clínicas para las Américas/ 48
  - Nuevos retos de la Guía E6 (R2) para las Buenas Prácticas Clínicas/ 48
- Sistema de Gestión de la Calidad para el ensayo clínico, su importancia y complemento con las Buenas Prácticas Clínicas/ 51
  - Otros procesos que complementan la calidad de un ensayo clínico en Cuba/ 53

BIBLIOGRAFÍA/ 55

SECCIÓN V. METODOLOGÍA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 57

Capítulo 5. Pilares metodológicos de los ensayos clínicos/ 57
- Definición de ensayo clínico/ 59
- Pilares de ensayos clínicos controlados y aleatorizados/ 60
  - Objetividad en la observación/ 60
  - Control o comparación concurrente/ 61
  - Enmascaramiento/ 61
  - Asignación aleatoria/ 61
- Otros pilares metodológicos o básicos de los ensayos clínicos/ 62
- Debilidades de los ensayos clínicos/ 63
  - Otros sesgos en los ensayos clínicos/ 64
- Clasificación de los ensayos clínicos/ 64
  - Producto de investigación o tecnología sanitaria que se evalúa/ 64
  - Fases del desarrollo clínico del producto/ 64
  - Centros participantes/ 65
  - Grado de enmascaramiento/ 65
  - Tipo de diseño/ 66
  - Tipo de ensayo según objetivos/ 66
  - Tipo de ensayo según la finalidad/ 67

Capítulo 6. Fases del desarrollo clínico de un producto en investigación/ 69
- Fases del desarrollo de un medicamento/ 72
  - Fase 0 del desarrollo clínico de un medicamento/ 72
  - Fase I del desarrollo clínico de un medicamento (tipo de ensayo de farmacología humana según ICH 1996)/ 73
  - Fase II del desarrollo clínico de un medicamento (tipo de ensayo de exploración terapéutica según ICH 1996)/ 75
  - Fase III del desarrollo clínico de un medicamento (tipos de estudios de confirmación terapéutica según ICH, 1996)/ 77
  - Fase IV del desarrollo clínico de un medicamento (según ICH, estudios de uso terapéutico)/ 78

Capítulo 7. Diseños de ensayos clínicos/ 79
- Factores que influyen en la selección de los diferentes tipos de diseños/ 81
- Clasificación general de los diseños de ensayos clínicos/ 81
  - Tipos de comparaciones/ 82
- Tipos de diseños/ 84
  - Diseños tradicionales/ 84
  - Diseños adaptativos/ 87
- Protocolos maestros/ 94

Capítulo 8. Grupo control en los estudios comparados/ 99
- Definición del grupo control/ 101
- Propósito del grupo control/ 101
- Selección del grupo control/ 101
- Tipos de grupo control/ 101
  - Control histórico/ 102
  - Control con estudios reportados de la literatura/ 102
  - Ensayos autocontrolados: el paciente como su propio control/ 102
  - Grupos de control más aceptados en la actualidad/ 102
- Ensayos clínicos que no necesitan grupo control/ 107

Capítulo 9. Protocolo de un ensayo clínico/ 109
- Funciones de los protocolos/ 111
- Desviaciones de las especificaciones del protocolo/ 111
- Validez de diseño *versus* validez clínica/ 111
- Protocolos estructurados, lógicos y completos/ 112
- Guía para la elaboración del protocolo de ensayo clínico/ 112
  - Capítulo I. Información general/ 114
  - Capítulo II. Antecedentes/ 114
  - Capítulo III. Objetivos/ 114
  - Capítulo IV. Diseño del ensayo/ 114
  - Capítulo V. Aspectos éticos / 115
  - Capítulo VI. Selección de los pacientes/ 115
  - Capítulo VII. Tratamiento/ 116
  - Capítulo VIII. Eventos adversos/ 116
  - Capítulo IX. Recolección y manejo de datos/ 116
  - Capítulo X. Estadística/ 117
  - Capítulo XI. Aseguramiento de la calidad/ 117

Capítulo XII. Confidencialidad/ 117
Capítulo XIII. Referencias bibliográficas/ 117
Capítulo XIV. Calendario general/ 117
Capítulo XV. Anexos/ 117
Consideraciones finales del tema/ 118

Capítulo 10. Informe final de un ensayo clínico/ 119
Elementos que deben tenerse en cuenta en la elaboración de un informe final de ensayo clínico/ 121
Participantes y objetivos en la interpretación de los datos clínicos/ 121
Forma de interpretar los datos en 10 pasos/ 122
Estilos de interpretación y sus causas/ 122
Aspectos de la interpretación de los datos/ 122
Diferencias en la interpretación de la significación clínica según quien la realiza/ 123
Niveles de evaluación de la significación clínica/ 123
Significación clínica y relevancia para la práctica médica/ 124
Factores que afectan la relevancia de los resultados del ensayo clínico para la práctica médica/ 124
Razones por las que los médicos pueden no hacer caso de los resultados de los ensayos clínicos para modificar su práctica habitual/ 124
Componentes de la respuesta clínica/ 124
Fuentes de variabilidad clínica/ 124
Informes parciales o finales de un ensayo clínico/ 125
Guía para la elaboración del informe final del ensayo clínico/ 125
Comentarios de la guía/ 129
Consideraciones finales/ 129

BIBLIOGRAFÍA/ 131

SECCIÓN VI. ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA/ 137

Capítulo 11. Ética de la investigación clínica/ 137
Aspectos históricos/ 139
Principios fundamentales/ 140
Instrumentos bioéticos vinculados con la seguridad y los derechos de los seres humanos que participan en las investigaciones clínicas/ 142
Instrumentos bioéticos fundamentales/ 142
El consentimiento informado/ 146
Consentimiento informado en menores de edad/ 146
Consentimiento informado en personas incapaces/ 147
Recomendaciones regulatorias sobre el consentimiento informado/ 147
Comité de Ética de la Investigación/ 148
Antecedentes y marco legal/ 148
Requerimientos/ 149

BIBLIOGRAFÍA/ 153

SECCIÓN VII. REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS. DIVULGACIÓN Y PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS/ 155

Capítulo 12. Transparencia de la investigación clínica/ 155
Registro de ensayos clínicos/ 157
Requisito para aspirar a la publicación de resultados de ensayos clínicos/ 157
Requerimiento ético/ 158
Campaña AllTrials/ 158
Responsabilidades en el cumplimiento con la iniciativa/ 158
Iniciativa de la Organización Mundial de la Salud/ 158
El registro de ensayos clínicos en Cuba/ 161
La divulgación de resultados: el reporte resumido/ 162
La publicación de resultados de ensayos clínicos: normativas y recomendaciones/ 163
Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki/ 164
Pautas éticas internacionales del CIOMS para la investigación relacionada con la salud de seres humanos/ 165
Recomendaciones para la conducción, reporte, edición y publicación de trabajos académicos e n revistas médicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas/ 165
Norma para elementos del protocolo de ensayos de intervención (SPIRIT)/ 166
Buenas prácticas de publicación para la comunicación de las investigaciones médicas patrocinadas por compañías farmacéuticas/ 167
El acceso a los datos del ensayo/ 168

BIBLIOGRAFÍA/ 171

SECCIÓN VIII. MANEJO DE LOS DATOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 173

Capítulo13. Los datos en los ensayos clínicos/ 173
Diseño del cuaderno de recogida de datos/ 175
Contenido/ 175
Tipos de respuestas/ 176
Lenguaje/ 177
Estandarización/ 178
Instrucciones para completar el cuaderno de recogida de datos/ 179
Otras herramientas/ 180
Plan de manejo de datos/ 180
Programación de las bases de datos/ 181
Entrada y procesamiento de los datos/ 182
Software para el manejo de datos/ 183

BIBLIOGRAFÍA/ 185

SECCIÓN IX. BIOESTADÍSTICA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 187

Capítulo 14. Conceptos estadísticos básicos para los ensayos clínicos/ 187
Conceptos estadísticos básicos/ 189
Delimitación y operacionalización de las variables/ 191
Estadística descriptiva. Algunas medidas resúmenes/ 192
Índices de localización/ 192
Índices de dispersión/ 193
Errores/ 193
Sesgos de selección/ 193
Sesgos de información u observación/ 193
Inferencia estadística/ 194
Estimación puntual/ 194
Estimación por intervalos de confianza/ 194
Prueba de hipótesis/ 195

Capítulo 15. Aleatorización/asignación de tratamientos/ 197
Inferencia y aleatorización/ 199
Aleatorización/ 199
Ejemplo de secuencias de asignación aleatorias hipotéticas/ 200
Elementos que intervienen en el proceso de la asignación de tratamientos/ 200
Generación de la secuencia/ 200
Mecanismo de ocultamiento de la asignación/ 201
Implementación de la asignación/ 202
En qué momento del estudio es que se realiza la asignación de tratamientos/ 202
Tipos o formas de generación de la secuencia aleatoria (técnicas de aleatorización)/ 202

Capítulo 16. Tamaño de la muestra/ 205
Elementos que intervienen para la determinación del tamaño de muestra/ 207
Otras posibilidades/ 209

Capítulo 17. Plan de análisis estadístico/ 211
Redacción del plan de análisis estadístico/ 213
Algunos temas propios de estadística/ 214
Definición de efecto de tratamiento y tamaño del efecto/ 214
Poblaciones de análisis/ 215
Multiplicidad/ 216
Comparabilidad de las características de base entre grupos/ 217
Datos perdidos/ 217

Capítulo 18. Análisis e interpretación de los datos en ensayos clínicos/ 219
Organización del procesamiento/ 221
Análisis de los datos o procesamiento estadístico/ 221
Análisis de las características basales/ 222
Análisis principal de la respuesta/ 222

Capítulo 19. Metaanálisis de ensayos clínicos/ 227
La revisión sistemática y el metaanálisis/ 229
Necesidad de los metaanálisis/ 229
¿Cómo se diseña, se ejecuta y se reporta un metaanálisis?/ 229
Planteamiento del problema/ 230

Formulación de hipótesis y objetivos/ 230
Metodología del estudio/ 230
Elaboración del informe de investigación metaanalítico/ 233

BIBLIOGRAFÍA/ 235

SECCIÓN X. GARANTÍA DE LA CALIDAD EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 239

Capítulo 20. Aseguramiento de la calidad/ 239

Capítulo 21. Monitoreo. Tipos y estrategias de monitoreo/ 243
Métodos de monitoreo/ 245
Puntos críticos en el monitoreo/ 247
Comité independiente de monitoreo de datos/ 247
Plan de monitoreo/ 248

Capítulo 22. Selección de sitios. Visitas previas/ 251
Visita de contacto inicial/ 254
Visita de evaluación inicial/ 254
Ejecución de la visita de evaluación inicial/ 255
Servicios implicados en el ensayo clínico/ 255
Servicio de farmacia/ 256
Sitio de administración del producto en investigación (de estar definido por protocolo)/ 256
Comité de Ética de la Investigación/ 257
¿Qué hace el monitor al finalizar la visita al sitio?/ 257

Capítulo 23. Control de la calidad durante la ejecución del ensayo clínico/ 259
Visitas durante la ejecución/ 261
Visita de inicio/ 261
Servicio principal/ 261
Servicios implicados en el ensayo clínico/ 262
Servicio de farmacia/ 262
Sitio de administración del producto en investigación (de estar definido por protocolo)/ 263
Archivo/ 263
¿Qué hace el monitor al finalizar la visita al sitio?/ 264
Visita de control de la calidad/ 264
Servicio principal/ 264
Servicios a visitar de forma general/ 265
Sitio de administración del producto en investigación/ 265
Servicio de farmacia/ 265
¿Qué hace el monitor al finalizar la visita al sitio?/ 266

Capítulo 24. Monitoreo y manejo de los eventos adversos/ 267

Capítulo 25. Cierre del ensayo clínico y visita de terminación/ 273
Visita de terminación/ 275

Capítulo 26. La auditoría y la inspección en el ensayo clínico/ 277
Auditoría/ 279
Inspección/ 280
Preparación del equipo de investigación y el sitio para una inspección o auditoría/ 281

BIBLIOGRAFÍA/ 285

SECCIÓN XI. ORGANIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 287

Capítulo 27. Organización de los ensayos clínicos/ 287

Capítulo 28. La estructura organizativa para el desarrollo de ensayos clínicos/ 291
Estructuras organizativas/ 293
Académicos/grupos cooperativos por especialidades/ 293
Diferentes modalidades y características de los centros de investigación por contrato/ 295
Organizaciones relacionadas con los sitios clínicos/ 295
Sistemas de evaluación del desempeño y eficacia de las organizaciones de investigación por contrato/ 295

Capítulo 29. Conducción de ensayos clínicos/ 297
Etapas de un ensayo clínico, cronograma, momentos claves/ 299
Contratación/ 299
Planificación. Actividades previas al inicio del ensayo/ 299
Diseño del estudio y elaboración del protocolo/ 300
Selección de los sitios clínicos/ 300

Preparación del sitio clínico/ 301
Entrenamientos/ 301
Taller de inicio/ 301
Gestión de insumos y manejo de productos farmacéuticos/ 302
Importancia de la planificación/ 302
Ejecución. Actividades durante el ensayo/ 302
Visita de inicio/ 302
Inclusión, tratamiento y seguimiento de pacientes/ 302
Requerimientos del ensayo durante la ejecución/ 303
Actividades posensayo/ 303
El cronograma. Herramienta de planificación y control del ensayo clínico/ 304
Premisas para una conducción eficiente de los ensayos clínicos/ 304
Indicadores de la conducción de un ensayo clínico/ 304

Capítulo 30. Gestión de los ensayos clínicos/ 307
Enfoque sistémico de la gestión de ensayos clínicos/ 309
Componentes del sistema de gestión de ensayos clínicos a nivel internacional/ 310
Procesos involucrados en el sistema de gestión de ensayos clínicos en el ámbito internacional/ 311
Antecedentes y evolución/ 311
Procesos del sistema de gestión de ensayos clínicos/ 311
Sistema de gestión de ensayos clínicos de Cuba/ 311
Antecedentes/ 311
Componentes del sistema de gestión de ensayos clínicos en Cuba/ 312
Procesos externos e internos del sistema de gestión de ensayos clínicos/ 313
Interacción entre componentes y procesos para alcanzar los objetivos/ 319
Etapas del ensayo clínico y el desarrollo de los procesos internos y externos en cada una/ 321
Evaluación del sistema de gestión de los ensayos clínicos/ 322

Capítulo 31. Conducción de los ensayos clínicos en los sitios clínicos/ 323
El ensayo debe ser conducido en un sitio que esté certificado o acreditado/ 325
El sitio debe disponer de un número suficiente de pacientes posibles a reclutar/ 325
Calificación del personal médico y técnico que conducirá el estudio/ 326
Disponer de los recursos materiales necesarios/ 326
Disponer de la infraestructura necesaria para garantizar la buena marcha del estudio/ 326

Capítulo 32. Reclutamiento de pacientes en un ensayo clínico/ 329
Caracterización adecuada de la población a estudiar/ 334
Estudios de mercado/ 334
Programa de comunicación y educación/ 334

Capítulo 33. Aseguramiento de los recursos materiales de los ensayos clínicos/ 337
Recursos materiales para los ensayos clínicos/ 339
Gestión de medicamentos del ensayo clínico en el servicio de farmacia/ 339
Recepción/ 339
Conservación y almacenamiento/ 339
Dispensación del producto de investigación/ 340
Devolución del producto sobrante/ 340
Control de inventario/ 340
Carpeta del farmacéutico/ 340
Traslado de muestras biológicas/ 340
Obtención de muestras biológicas/ 340
Almacenamiento de muestras biológicas y sus remanentes en ensayos clínicos/ 341
Transporte de las muestras biológicas/ 341

Capítulo 34. Aseguramiento de los recursos humanos de los ensayos clínicos. Roles en los diferentes niveles/ 343
Rol del centro de investigación por contrato y sus profesionales/ 346
Gerente de proyecto/ 346
Monitor del ensayo clínico/ 346
Especialista de asuntos regulatorios/ 347
Gerente de datos/ 348
Responsable de estadística/ 348
Redactor médico/médico comunicador/ 348
Roles de los profesionales de los sitios clínicos/ 349
Investigador/ 349
Subinvestigador o coinvestigador/ 349
Coordinador de investigación clínica/ 349

Capítulo 35. Sistema de conducción de ensayos clínicos/ 351
Sistemas de conducción en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos/ 354
BIBLIOGRAFÍA/ 357

SECCIÓN XII. REGULACIONES SANITARIAS PARA LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 363
Capítulo 36. Aspectos regulatorios de los ensayos clínicos/ 363
Desarrollo de medicamentos/ 365
Regulación legal de la investigación clínica/ 366
Antecedentes de las agencias reguladoras de medicamentos/ 366
Marco regulador/ 368
Requerimientos regulatorios para la realización de ensayos clínicos/ 376
Generalidades/ 376
Requerimientos nacionales/ 377
Tendencias actuales/ 378
BIBLIOGRAFÍA/ 381

SECCIÓN XIII. LA FARMACOCINÉTICA Y SUS ESTUDIOS PARTICULARES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 383
Capítulo 37. La farmacocinética y los ensayos clínicos/ 383
Capítulo 38. Procesos a los que están sometidos los medicamentos en el organismo y su relación con el ensayo clínico/ 387
Liberación del principio activo de la forma farmacéutica/ 389
Absorción/ 389
Distribución/ 390
Distribución hacia los tejidos/ 390
Barreras fisiológicas/ 390
Metabolismo o biotransformación/ 391
Citocromo P-450/ 391
Inducción e inhibición enzimática/ 391
Excreción/ 392
Secreción tubular/ 393
Excreción biliar/ 393
Circulación enterohepática/ 393
Procesos de liberación, absorción, metalismo y excreción (LADME) y su vinculación con los ensayos clínicos/ 393
Capítulo 39. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia/ 395
Historia de los medicamentos genéricos/ 397
Medicamentos genéricos en Europa/ 398
Necesidad de los estudios de bioequivalencia/ 398
Nuevo producto farmacéutico/ 399
Medicamentos genéricos/ 399
Cambios poscomercialización/ 399
Tipos de estudios remedados para demostrar bioequivalencia/ 399
Sobre los estudios de bioequivalencia. Características y protocolo/ 399
Estimación de la biodisponibilidad/ 401
Sujetos/ 403
Selección de los sujetos/ 403
Eventos adversos y seguimiento clínico/ 404
Paciente *versus* sujetos sanos/ 404
Número de sujetos/ 404
Diseño/ 405
Generalidades/ 405
Diseño cruzado/ 406
Comparaciones de más de dos formulaciones/ 406
Periodo de lavado/ 407
Tratamiento/ 407
Estudio en dosis única/ 407
Estudio en dosis repetida/ 407
Necesidad de un estudio en dosis repetida/ 407
Productos de prueba y referencia/ 408
Selección del producto de referencia/ 408

Información sobre los productos de investigación/ 409
Condiciones experimentales/ 409
Administración de los productos de investigación/ 409
Restricciones tras la administración/ 409
Postura y actividad física/ 409
Ingesta de alimentos, líquidos y otras sustancias/ 409
Muestras biológicas/ 410
Tipos de muestras biológicas a obtener y procedimiento operacional/ 410
Secuencia de obtención de muestras/ 410
Tipo de analito a cuantificar/ 410
Procesamiento, almacenamiento y transporte/ 411
Técnica analítica/ 411
Tipos de métodos analíticos/ 411
Etapa preanalítica/ 412
Validación del método analítico/ 412
Análisis de las muestras del estudio/ 413
Análisis farmacocinético/ 413
Parámetros farmacocinéticos a dosis única/ 413
Parámetros farmacocinéticos a dosis repetida/ 413
Análisis estadístico/ 414
Análisis de varianza (ANOVA)/ 414
Prueba de hipótesis/ 415
Enfoque del intervalo de confianza/ 416
Transformación logarítmica de parámetros de bioequivalencia/ 416
Rango de bioequivalencia/ 417
Criterios de bioequivalencia/ 417

Capítulo 40. Farmacocinética poblacional/ 419
Método tradicional de dos pasos/ 421
Remuestra mediante *bootstraping/ 422*
Modelos no lineales de efectos mixtos/ 422
Diseños experimentales en estudios farmacocinéticos poblacionales/ 423
Reporte de un estudio poblacional/ 424

BIBLIOGRAFÍA/ 427

SECCIÓN XIV. EVALUACIÓN ECONÓMICA Y ENSAYOS CLÍNICOS/ 431

Capítulo 41. Bases y experiencias de evaluaciones económica de productos farmacéuticos en el marco de los ensayos clínicos/ 431
Conceptos y definiciones básicas de la evaluación económica en salud/ 433
Salud y su valor económico/ 433
La eficiencia en salud/ 433
El costo de oportunidad/ 433
Generalidades metodológicas de la evaluación económica en salud/ 433
Tipos de evaluación económica/ 434
Problema de salud y objetivos/ 434
Alternativas/ 434
Perspectiva del estudio/ 435
Horizonte temporal/ 435
Efectos en salud/ 435
Costos en salud/ 436
Indicadores de eficiencia/ 437
Análisis complementarios/ 437
Reglas de decisión/ 438
Evaluación económica en salud y ensayos clínicos: aspectos claves para su integración/ 439
Evaluación económica anidada a los ensayos clínicos *versus* evaluación económica a partir de datos generados en ensayo clínico/ 439
Cuestiones relacionadas con el diseño de evaluaciones económicas en ensayos/ 440
El aporte de los análisis económicos basados en ensayo clínico al debate político sobre la introducción de tecnologías sanitarias/ 442
Evaluación económica en salud y ensayos clínicos: experiencia en Cuba/ 443

BIBLIOGRAFÍA/ 445

SECCIÓN XV. ESTUDIOS DE POSCOMERCIALIZACIÓN. SUS CARACTERÍSTICAS/ 447

Capítulo 42. Estudios de poscomercialización/ 447
Generalidades de los estudios de poscomercialización/ 449
Tipos de diseños/ 449
Vigilancia activa/ 450
Reportes de casos y series de casos/ 450
Estudios transversales/ 450
Estudios ecológicos/ 451
Estudios caso-control/ 451
Estudios de cohorte/ 451
Estudios de casos y controles anidados en una cohorte/ 452
Estudios de casos cruzados/ 452
Otros diseños/ 452
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción/ 452
Monitorización de acontecimientos en una cohorte/ 453
Estudios de utilización de medicamentos/ 453
Estudios del mundo real. *Big Data/ 454*
Aspectos regulatorios de los estudios poscomercialización/ 455
Consideraciones finales/ 456

BIBLIOGRAFÍA/ 457

SECCIÓN XVI. PARTICULARIDADES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS/ 459

Capítulo 43. Ensayos clínicos con productos naturales derivados de plantas para uso en humanos/ 459
Determinación de la primera dosis en el adulto/ 461
Protocolo: particularidades en ensayos clínicos con productos naturales derivados de plantas para uso en humanos/ 462
Diseños metodológicos para los ensayos con fitomedicamentos/ 463
Aplicación de los pilares metodológicos a los ensayos clínicos con fitomedicamentos en investigación/ 465

Capítulo 44. Ensayos clínicos en vacunas profilácticas/ 467
Las vacunas como estrategias de salud pública: impacto y retos en su desarrollo/ 469
Grandes hitos de la vaccinología cubana: necesidad de salud y logros de la biotecnología/ 470
Vacuna polisacarídica antimeningocócica BC (Vamengo®) y la epidemia cubana de meningitis B/ 470
Vacuna recombinante contra la hepatitis B (Heberbiovac HB®) y su impacto en la salud materno infantil/ 471
Vacuna sintética contra *Haemophilus influenzae* (Quimi-Hib®) y su impacto en las muertes por meningitis y las secuelas evitadas/ 471
Nueva vacuna cubana contra los neumococos, un proyecto conjunto de la biotecnología y el sistema de salud cubano/ 472
Evaluación clínica más allá de los ensayos controlados/ 472
Modelo de evaluación clínica: la complejidad en la evaluación de la vacuna cubana contra neumococos/ 473
Sobre el cambio de paradigma en el marco de evaluación/ 474
Sobre el diseño de la estrategia de evaluación/ 474
Sobre el proceso de generación de la evidencia científica/ 474
Consideraciones finales, proyecciones y nuevos retos/ 475
Protección individual a la salud de las poblaciones/ 475
Recomendaciones para cerrar la brecha en la credibilidad de la evidencia generada de la evaluación clínica de vacunas/ 476
Nuevos retos en la evaluación de vacunas/ 476

Capítulo 45. Ensayos en la atención primaria de salud/ 477
Características generales/ 479
La investigación clínica en la atención primaria de salud/ 479
Diseños de ensayos clínicos en la atención primaria de salud/ 479
Ensayos clínicos en la atención primaria de salud en Cuba/ 480
Ensayos clínicos en depresión/ 481
Ensayos clínicos en cáncer de pulmón de células no pequeñas/ 481
Consideraciones finales/ 482

Capítulo 46. Ensayos clínicos en unidades de cuidados especiales/ 485
Peculiaridades de ensayos clínicos en las unidades de cuidados especiales/ 487
Experiencia cubana en el diseño, conducción y monitoreo de ensayos clínicos en unidades de cuidados intensivos y emergencias/ 488

Capítulo 47. Algunas características de los ensayos clínicos en especialidades quirúrgicas.
Experiencias publicadas en Cuba/ 493
Tipos de ensayos clínicos quirúrgicos definidos en la literatura y ejemplos de los realizados en Cuba/ 496
Ensayo entre dos o más procedimientos quirúrgicos/ 496
Ensayos mixtos: entre procedimiento quirúrgico *versus* fármaco, otro tipo de procedimiento o un placebo/ 496
Ensayo clínico farmacológico en pacientes quirúrgicos/ 497
Principales dificultades detectadas en los ensayos clínicos quirúrgicos/ 497
Consideraciones finales/ 497
Capítulo 48. Ensayos clínicos en oncología/ 499
Variables de respuesta de elección/ 501
Supervivencia global/ 501
Supervivencia libre de enfermedad/ 502
Tasa de respuesta objetiva/ 502
Tiempo a la progresión/ 502
Supervivencia libre de progresión/ 502
Tiempo hasta la interrupción del tratamiento/ 502
Biomarcadores/ 502
Encuestas de calidad de vida/ 502
Seguridad/ 503
Criterios de evaluación de respuesta/ 503
Evaluación de respuesta con terapia inmune/ 504
BIBLIOGRAFÍA/ 507

SECCIÓN I. LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Servilia Santana Avila
Coordinadora

Capítulo 1. Ciencia, método científico e investigación científica

Héctor Lázaro Lara Fernández
Servilia Santana Avila

La ciencia lleva un largo camino de desarrollo desde los primeros conocimientos elementales que el hombre logra observar y descifrar en su relación con la naturaleza en la comunidad primitiva, hasta las más complejas leyes del mundo actual aplicables no solo a la naturaleza, la sociedad y el pensamiento, sino también a los complicados nexos del hombre en su dimensión biológica, psicológica, espiritual y social, con el mundo actual condicionado por el vertiginoso desarrollo de la tecnología y la informática.

La ciencia es el resultado de la elaboración intelectual de los hombres, que resume el conocimiento de estos sobre el mundo que le rodea y surge en la actividad conjunta de los individuos en la sociedad.

Son muchas las definiciones que se pueden encontrar en la literatura y en cada una a lo largo de los años se presentan nuevos atributos que la enriquecen:

- La ciencia es un sistema armónico, no contradictorio lógica e históricamente en desarrollo, de conocimientos humanos acerca del mundo y de los procesos objetivos que discurren en la naturaleza y en la sociedad y de su reflejo en la vida espiritual de los hombres, un sistema formado sobre la base de la práctica sociohistórica de la humanidad (Andreiev, 1976).
- La ciencia es un estilo de pensamiento y acción: precisamente el más reciente, el más universal y el más provechoso de todos los estilos. Como ante toda creación humana, se tiene que distinguir en la ciencia, entre el trabajo de investigación y su producto final, el conocimiento (Bunge, 1972).
- La ciencia es un fenómeno espiritual en tanto que forma parte de la conciencia social; es un fenómeno material cuando deviene fuerza productiva directa. Es un determinado sistema de conocimientos, pero también es un proceso directo en desarrollo incesante de obtención de conocimientos. Es instrumento gnóstico y transformador progresivo de la realidad, pero además es el resultado de la actividad de numerosas generaciones de hombres (Andreiev, 1976).
- La ciencia es un sistema de conocimientos sobre la realidad natural y social que nos rodea. Un sistema de conocimientos, que abarca leyes, teorías y también hipótesis, y que se encuentra en un proceso continuo de desarrollo lo que significa que el hombre perfecciona continuamente su conocimiento sobre toda la realidad circundante actual y pasada y, en cierta forma, logra predecir la futura (Jiménez, 1996).
- La ciencia es una forma de la conciencia social que se construye históricamente como un sistema ordenado de conocimientos para dar respuesta a necesidades del desarrollo social, descubrir los nexos internos o leyes de los procesos y fenómenos. Es por medio de esta acumulación de conocimientos que se generan hipótesis, cuestionamientos, esquemas, leyes y principios (Narváez, 2009).

Estas definiciones permiten establecer la relación entre los conceptos de ciencia y conocimiento, el que puede definirse como el proceso mediante el cual el hombre refleja en su conciencia la realidad objetiva en la cual está inmerso como objeto de estudio.

A su vez el conocimiento puede clasificarse en científico y no científico o común. El conocimiento común es el que se utiliza a diario en las tareas cotidianas, se adquiere más o menos al azar y por las más diversas fuentes, carece de un orden sistemático preciso y su valor es subjetivo, se basa más en la fe y la confianza que en la demostración y el experimento. El conocimiento científico se basa en el abordaje consciente y planificado de la realidad para investigarla y estudiarla con mayor profundidad sistematicidad y exactitud que el hombre común y que, además, logra establecer la veracidad del conocimiento así obtenido.

La ciencia se encuentra regida por el método científico que comprende una serie de normas y pasos. Gracias a un riguroso y estricto uso de este método son validados los razonamientos que se desprenden de los procesos de investigación y dan rigor científico a las conclusiones obtenidas. Es por esto que las conclusiones derivadas de la observación y experimentación científica son verificables y objetivas.

Este método a seguir por el investigador, siempre debe ser explicado y detallado a lo largo de la investigación, para que sus receptores lo conozcan y puedan juzgar los resultados obtenidos.

Pasos del método científico

Lo primero que debe realizar el investigador es la observación del fenómeno que desea estudiar. Para esto analiza, tal cual se encuentra, el objeto de estudio y se vale de sus propios sentidos. La observación debe ser acuciosa, precisa y estar cuidadosamente planeada. Observar no es solo describir todo lo que se alcanza a ver o lo que más impresione, se trata de ir más allá de lo sensorial en virtud de buscar relaciones, ver lo inaparente y lo que no se ve. Es característico en esta etapa empírica o elemental del conocimiento científico el empleo de instrumentos y recursos capaces de ampliar las capacidades de los sentidos.

En segundo lugar está la hipótesis, es decir, la proposición probable que se formula luego de la información inicial

y la recolección de datos. La hipótesis es, ante todo, una suposición que especula el qué y el cómo ocurre determinado fenómeno. Es una suposición que se basa en conocimientos existentes o nuevos. Es una herramienta en la teoría científica que pretende explicar o interpretar hechos.

La experimentación y verificación es la tercera etapa, y se basa en la comprobación o confirmación en la práctica de lo que se ha pensado, para explicar los hechos que se quieren conocer. Es el único criterio objetivo y demostrativo de la verdad. En esta etapa la hipótesis es constatada o verificada para obtener hechos o datos científicos que permitan comprobarla o refutarla.

Luego de esto se debe presentar una investigación en donde todos los pasos anteriores sean detallados y donde se expresen las conclusiones a las que se llegó luego del trabajo realizado.

El paso final es construir, soportar o cuestionar una teoría científica. Una teoría en la ciencia no es una suposición, especulación, o sugerencia, es una explicación unificante y autoconsistente de procesos o fenómenos, que está totalmente construida de hipótesis corroboradas. Una teoría científica, por lo tanto, está edificada sobre conocimiento confiable, construido de hechos científicos y su propósito es explicar los principales procesos y fenómenos.

Por tanto es importante entender que el conocimiento científico viene de la práctica del pensamiento científico a través del método científico, este modo para descubrir y validar conocimiento puede ser duplicado y alcanzado por cualquiera que practique el pensamiento crítico.

Investigación científica

La investigación científica es un procedimiento de reflexión, de control y de crítica que funciona a partir de un sistema y que se propone aportar nuevos hechos, datos, relaciones o leyes en cualquier ámbito del conocimiento científico.

La investigación científica se define como un conjunto de acciones planificadas que se emprenden con la finalidad de resolver, total o parcialmente, un problema científico determinado.

La información que resulta de la investigación científica es de carácter relevante y fidedigna, pero no puede decirse que es absolutamente verdadera: la ciencia apunta a descubrir nuevos conocimientos, pero también a reformular los existentes, de acuerdo con los avances en la técnica, la tecnología y el pensamiento.

Este proceso transita por diferentes etapas o momentos fundamentales, que pueden resumirse en:

– Planificación.
– Ejecución.
– Procesamiento y análisis de los resultados.
– Confección del informe final.
– Publicación de los resultados e introducción de los logros en la práctica social.

Clasificación de las investigaciones

La metodología de la investigación científica constituye por su parte un conjunto de métodos, categorías, leyes y procedimientos que orientan los esfuerzos de la investigación hacia la solución de los problemas científicos con un máximo de eficiencia. La metodología se enriquece con el estudio y desarrollo de los procedimientos que mejoran la eficiencia en la solución de los problemas científicos, o sea, en la búsqueda y perfeccionamiento del conocimiento.

Existen diferentes clasificaciones que agrupan distintos tipos de investigaciones, a continuación se muestran algunas.

Estudios cualitativos

La investigación cualitativa es la que persigue describir sucesos complejos en su medio natural, con información preferentemente cualitativa. Es muy utilizada en las investigaciones educacionales y biosociales. Según Sampieri es una investigación que explora los fenómenos en profundidad, se desarrolla mediante un proceso inductivo, recurrente, analiza múltiples realidades subjetivas, no tiene una secuencia lineal y utiliza la recolección de datos sin medición numérica para descubrir preguntas de investigación en el proceso de interpretación.

Generalmente se utiliza el enfoque cualitativo cuando el tema del estudio ha sido poco explorado o no se ha hecho investigación al respecto en algún grupo social específico.

Los principales tipos de investigación cualitativa son:

– Investigación-acción: es un tipo de investigación aplicada destinada a encontrar soluciones a problemas que tenga un grupo, una comunidad o una organización. Los propios afectados participan en la investigación.
– Investigación participativa: es un estudio que surge a partir de un problema que se origina en la misma comunidad, con el objeto que en la búsqueda de la solución se mejore el nivel de vida de las personas involucradas. Dentro de la investigación participativa se pueden encontrar:

• Estudio de casos: es el estudio de sucesos que se hacen en uno o pocos grupos naturales.
    • Estudio etnográfico: es una investigación en la que el investigador se inserta, camuflado en una comunidad, grupo o institución, con el objeto de observar, con una pauta previamente elaborada.

La investigación cualitativa sirve para comprender las motivaciones, actitudes, gustos y creencias del público. La información obtenida responde al por qué. Desde el punto de vista práctico puede aplicarse con cierta facilidad, ya que no requiere la elaboración automática de datos. Los datos se recolectan a partir de técnicas como la observación no estructurada, entrevistas abiertas, revisión de documentos, discusión de grupos, experiencias del investigador e historias de vida de los individuos o la comunidad.

Este tipo de investigación no permite determinar la ocurrencia de los fenómenos estudiados. La decisión acerca de qué tipo de investigación realizar está vinculada a las necesidades del proyecto. Se pone en juego el tiempo, los recursos y los resultados esperados. A la vez hay que tener el criterio para poder decidir en qué momento se puede combinar una metodología cualitativa con la cuantitativa.

Las dos investigaciones pueden ofrecer lo mismo: "información valiosa", pero la variante está en el contenido de esa información y la manera en cómo se usa (Tabla 1.1). La tendencia actual es combinar este tipo de investigaciones.

Estudios cuantitativos

Comúnmente los ejes de clasificación utilizados son:

- El que tiene en cuenta el estado del conocimiento alrededor del problema científico y, por tanto, considera el alcance de los resultados que se obtendrán:
  - Estudios exploratorios: abordan campos poco conocidos, donde se necesita aclarar el problema y delimitar. Esto es en definitiva el objetivo de este tipo de estudio. Incluyen amplias revisiones de literatura y consultas con expertos en la materia. Los resultados están encaminados a obtener uno o varios problemas científicos requiriendo de estudios posteriores.
  - Estudios descriptivos: son estudios con una base de conocimientos más sólida. Ya el problema científico ha alcanzado cierto nivel de claridad, pero aún se necesita información para obtener hipótesis causales. Este tipo de investigación se encuentra siempre en la base de la explicativa, pues no puede elaborarse una hipótesis causal si no se ha descrito profundamente el problema.
  - Estudios explicativos: parten de problemas bien identificados donde es necesario el conocimiento de la relación causa-efecto. Es imprescindible la formulación de la hipótesis. Los dos tipos principales de estudios son los experimentales (ensayos clínicos) y los observacionales (transversales, estudios de cohorte y los de casos y controles).
- El que tiene en cuenta las posibilidades de aplicación de los resultados:
  - Investigación aplicada: son las que los resultados tienen aplicación en el ámbito donde se realizan (práctica social).
  - Investigación fundamental: cuando se realiza un estudio con el propósito de encontrar un nuevo conocimiento, pero no puede precisarse la relación de este con el problema de la práctica social, se dice que se está frente a este tipo de estudio.
  - Investigación fundamental-orientada: son los estudios que se originan de problemas que tienen vinculación indirecta con la práctica y los resultados no poseen aplicación inmediata, pero conducen hacia otros que sí la tienen.
  - Trabajos en desarrollo: consiste en estudios dedicados a completar, desarrollar y perfeccionar nuevos materiales, productos o procedimientos. Se incluyen el montaje de nuevas técnicas de laboratorio, al perfeccionamiento de tecnología, entre otros.

Tabla 1.1. Comparación de la investigación cualitativa y la cuantitativa

Aspectos	Investigación cualitativa	Investigación cuantitativa
Propósito	Explicar y obtener conocimiento profundo de un fenómeno a través de la obtención de datos extensos narrativos	Explicar, predecir o controlar fenómenos a través de un enfoque de obtención de datos numéricos
Diseño y método	Flexible, se especifica en términos generales en el desarrollo del estudio. Puede haber no intervención y el mínimo de distracción	Es estructurado, inflexible, especifica en detalles en el desarrollo del estudio. Involucra intervención, manipulación y control. Puede ser descriptiva, correlacional, causal-comparativa y experimental
Recolección de datos	No estructurada: recolección de documentos, observación participativa, entrevistas, notas de campo detalladas	Estructurada: entrevistas estructuradas, administración de pruebas y cuestionarios
Interpretación datos	Conclusiones tentativas y revisiones que se van dando sobre la marcha del estudio, generalizaciones especulativas o no se producen generalizaciones. El análisis de la información es no estadístico	Las conclusiones y generalizaciones se formulan al concluir el estudio y se expresan con un grado predeterminado de certeza. El análisis de la información es estadístico

- Según Piédrola Gil (1988) se agrupan de esta forma:
  - Según su manipulación: experimentales y observacionales.
  - Según el seguimiento: estudios transversales y longitudinales.
  - Según el sentido del análisis: los estudios analíticos pueden enfocarse: análisis de la causa al efecto (estudios de cohorte) o análisis del efecto a la causa (estudios de casos/controles).
  - Según el tiempo de comienzo del estudio: prospectivos y retrospectivos.
- Otra clasificación muy utilizada por los epidemiólogos es:
  - Estudios observacionales: descriptivos y analíticos.
  - Estudios *cuasi* experimentales: manipulación del factor de estudio sin aleatorización.
  - Estudios experimentales: ensayos controlados y aleatorizados e intervenciones comunitarias.

Dentro de los estudios experimentales se encuentran los ensayos clínicos. Este es un tipo de experimento planificado cuyo objetivo fundamental es evaluar la eficacia y seguridad de una intervención sanitaria, médica, quirúrgica o de otros tipos. Esta metodología de investigación con sus especificaciones es el objeto del desarrollo de este libro.

Bibliografía

Andreiev, I. (1976). *La ciencia y el progreso social*. Moscú: Editorial Progreso.

Artiles Visbal, L., Otero Iglesias, J., Barrios Osuna, I. (2008). *Metodología de la investigación para las Ciencias de la Salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

Bayarre, H. (2004). *Curso de metodología de la investigación en la atención primaria de salud.* Libro de texto . La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana-Escuela Nacional de Salud Pública.

Bunge, M. (1972). *La ciencia, su método y su filosofía*. Buenos Aires: Editorial Siglo XX.

Díaz Narváez, V. P. (2009). *Metodología de la investigación científica y bioestadística: para médicos, odontólogos y estudiantes de ciencias de la salud*. 2da. ed. Santiago de Chile: RIL Editores.

González Ochoa, E., Ochoa Soto, R., Armas Pérez, L. (1996). *Las mediciones en epidemiología*. La Habana: Instituto Pedro Kourí, pp. 8-23, 33-57.

Jenicek, M. (1987). Epidemiología, principios, técnicas y aplicaciones. *Edit Ivat*, 72-73, 181-187.

Jiménez Paneque, R. (1998). *Metodología de la investigación. Elementos básicos para la investigación clínica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

Nuñez Jover, J. (1994). *La ciencia y sus leyes de desarrollo. Problemas sociales de la ciencia y la tecnología*. La Habana: Editorial Félix Varela, pp. 21-22.

Piedrola Gil, G. *et al.* (1988). *Medicina preventiva y salud pública*. 8va. ed. Barcelona: Salvat Editores S.A., pp. 97-132.

SECCIÓN II. GESTIÓN DE INFORMACIÓN Y SU APLICACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Ania Torres Pombert
Coordinadora

Capítulo 2. Consideraciones teóricas, metodológicas y prácticas de la gestión de información y su aplicación en la investigación clínica

Ania Torres Pombert

El principio 21 de la Declaración de Helsinki, actualizada en la 64ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Brasil en octubre 2013, plantea que la investigación médica en seres humanos debe responder a principios científicos generalmente aceptados (Asociación Médica Mundial, 2013). Esta afirmación, recogida bajo el acápite "Requisitos científicos y protocolos de investigación", significa que los ensayos clínicos deben basarse en un amplio conocimiento de la bibliografía científica y otras fuentes de información que incluyan suficientes resultados preclínicos y clínicos previos.

Pretender acceder al conocimiento disponible en la literatura ignorando las características generales de la actual sociedad dominada por la información, sería el primero de los errores para lograr este propósito. La gestión de información se impone como proceso obligatorio en todas las áreas del conocimiento y requiere el desarrollo de competencias que permitan hacer un tratamiento adecuado de la información.

En sentido general, las competencias para el manejo de la información científica son transversales, pues aplican a cualquier disciplina, sin embargo, algunas de estas tienen particularidades para la temática de ensayos clínicos. La búsqueda de información y la comunicación de los resultados, por ejemplo, consideran elementos que son propios de esta actividad por lo que son abordadas con mayor énfasis en este capítulo. La intención no es convertir al lector en un experimentado usuario de la información ya que existe literatura especializada más dirigida hacia este objetivo. Por esta razón no se presenta una relación de conceptos y ejemplos relacionados con cada uno de los temas que se aborda en la temática mucho mejor intencionada. Se trata que en medio de contenidos tan específicos para el desarrollo de ensayos clínicos, no queden marginados los conocimientos necesarios para esta importante fase de la investigación.

El objetivo de este capítulo es ofrecer una guía al investigador para llevar a cabo la búsqueda de información antes y durante el estudio, tanto en la elaboración del protocolo como del informe final, y para resolver cualquier necesidad de información que surja durante el ensayo.

Competencias para el manejo de la información en la investigación científica

La información se considera un recurso esencial en todo proceso de investigación. Su concepto se dirige hacia tres direcciones fundamentales: la primera, la define como conocimiento que se obtiene de un proceso de búsqueda y aprendizaje y permite reducir la incertidumbre sobre un tema; la segunda, la relaciona con la acción de informar, y la tercera la enfoca como objeto, referida a todo lo que la contiene. Es por esto que en esa diversidad algunos consideran a la información como algo objetivo y tangible y otros como algo subjetivo y cognitivo (Fernández, 1994).

Lo cierto es que, en cualquiera de sus dimensiones, la información constituye un recurso vital para el desarrollo social, económico o científico. Al igual que otros, presenta características identificables y medibles, tiene un ciclo de vida, puede ser procesada y refinada, es tasable, se adquiere a un costo y posee valores. Como elemento distintivo es expandible, comprimible, sustituible, difusa y puede ser compartida sin que ofrecerla a alguien implique quitarla o disminuirla para otro (Hernández y Guerrero, 1996).

En el proceso de investigación científica tanto el recurso de partida como el resultado que se obtiene es información. La investigación parte de un problema que contiene en sí mismo una necesidad relacionada con el objeto de investigación, lo que significa que el conocimiento sobre este es insuficiente, contradictorio o simplemente inexistente.

El problema de investigación requiere entonces de un basamento suficiente en el estado actual del conocimiento, relacionado con el objeto investigado y el medio donde este se desarrolla. Por eso la realización de una revisión bibliográfica exhaustiva constituye una de las tareas fundamentales en la fase conceptual de cualquier investigación. Esta permite construir un marco teórico e identificar los principales antecedentes relacionados con el problema, además de las tendencias hacia las que apunta la temática en cuestión.

El flujo de información tiene un comportamiento durante el proceso de investigación clínica, desde la fase conceptual hasta la divulgación de los resultados (Fig. 2.1).

El proceso de búsqueda y revisión bibliográfica no puede ser un proceso improvisado, fortuito, opcional, apresurado ni superficial. Requiere de una visión integradora sobre el objeto de estudio, un pensamiento crítico que permita discernir entre lo relevante y lo irrelevante, un conocimiento sobre las diferentes fuentes de información para buscar en ellas, habilidades para organizar los datos e información encontrados, para interpretar y sintetizar los principales hallazgos y generar nuevos datos, información y conocimiento haciendo un uso ético de estos.

Todo lo anterior enfatiza que la información que se requiere para una investigación se debe gestionar, es decir, planificar, organizar, dirigir y controlar su búsqueda, adquisición y uso. La gestión de información se considera



Fig. 2.1. Flujo de información en el proceso de investigación científica.

como el proceso mediante el que se obtienen, despliegan o utilizan recursos básicos (económicos, físicos, humanos y materiales) para manejar la información y tiene como elemento básico la gestión del ciclo de vida de esta. Este proceso se centra básicamente en las funciones de almacenamiento, procesamiento y distribución de información (Ponjuán, 2004).

Para ello, cualquier profesional sin importar su formación de base, requiere un mínimo de conocimientos y habilidades. A la capacidad para reconocer cuándo se necesita información y tener la habilidad para localizarla, evaluarla y usarla de manera efectiva se le conoce como *alfabetización informacional* (American Library Association, 2000).

Para la investigación clínica, la búsqueda de información relevante, pertinente y precisa para responder a una necesidad, cobra mayor importancia. Esto se debe a que el objeto de estudio es el efecto de una intervención sanitaria sobre el proceso salud-enfermedad en los individuos. En tal sentido, el hombre no solo es sujeto de la investigación, sino que es componente intrínseco del objetivo de esta. El riesgo potencial que representa la participación en un experimento como el ensayo clínico, puede ser minimizado en la medida en que la investigación proceda de una búsqueda, revisión y análisis exhaustivos de la literatura.

Gestionar información para la investigación clínica precisa del desarrollo de un grupo de competencias básicas que ya se han definido en el contexto sanitario. Algunos autores las han resumido en determinar su necesidad; identificar, localizar y acceder adecuadamente a la información requerida; seleccionar, almacenar y recuperar; evaluar su autenticidad, corrección, valor y sesgo; organizarla y utilizarla de forma eficaz; ampliar, reestructurar, integrar o crear nuevos conocimientos; reconocer la ética y responsabilidad en su uso; recomendar o emprender nuevas acciones basadas en el resultado de su análisis (Fernández, Zayas y Urra, 2008). Como complemento, estos autores definen el conjunto de conocimientos, habilidades y actitudes que corresponden a cada una de estas competencias.

En este sentido, los saberes generales que requiere dominar un profesional de la salud para el uso de la información se pueden resumir de esta manera:

- Definición de la necesidad de información: identificar, definir y contextualizar el problema en el escenario clínico donde se inserte, determinar su alcance y limitaciones, comprender los diferentes tipos de estudios que pueden dar respuesta a la necesidad y la tipología de fuentes donde encontrarlos.
- Búsqueda y acceso: traducir las palabras clave que definen la necesidad en términos autorizados por los sistemas de información, localizar todas las fuentes que puedan ser de utilidad, comprender y combinar las diferentes opciones de búsqueda disponibles en cada fuente.
- Almacenamiento y organización de la información recuperada: guardarla atendiendo a un criterio de ordenamiento prestablecido (temática, autor y fecha), en carpetas o utilizando gestores de referencias bibliográficas como EndNote, Reference Manager, Zotero, ProCite y RefWorks.
- Evaluación crítica de la literatura: distinguir lo relevante, útil y metodológicamente apropiado; valorar la autoridad, fiabilidad, validez, actualidad; comparar los resultados obtenidos en diferentes fuentes de información; reconocer conductas no científicas como el

plagio, la manipulación de datos, la falsificación, entre otros.

- Registro y síntesis: realizar resúmenes en fichas de contenido de los documentos seleccionados para evitar pérdidas de referencias, elaborar esquemas o diagramas por temas, clasificar y ordenar la bibliografía y distinguir entre la citada, la consultada y las referencias bibliográficas para, posteriormente, citar cada documento de manera adecuada.
- Uso ético de la información obtenida, ampliación, reestructuración y creación de nuevo conocimiento: resumir los nuevos resultados obtenidos, comparar, contrastar e integrar con el conocimiento previo añadiendo valor, aplicarlo en la resolución del problema de investigación, determinar el medio de comunicación para la divulgación de los resultados (oral o escrita), respetar la propiedad intelectual y reconocer los derechos de autor, no practicar el plagio, reconocer y citar adecuadamente las fuentes, evitar la ausencia, pérdida o exceso de referencias, el uso de los que no son fácilmente accesibles, estén desactualizadas o no hayan sido consultadas.

Es válido agregar que las competencias definidas no corresponden a una secuencia de acciones necesariamente. Todas se mezclan entre sí y, en la práctica, pueden coexistir en un pequeño lapso de tiempo; desarrollarlas, garantiza el importante componente práctico que requiere el proceso de gestión de información, pero no se deben desestimar otros aspectos que también intervienen y determinan el resultado final.

Entre estos vale destacar el crecimiento exponencial y la obsolescencia de la literatura científica. Estos fenómenos, devenidos en leyes bibliométricas formuladas entre las décadas los años cincuenta y setenta del siglo XX, se agudizan en las ciencias médicas donde el crecimiento es más rápido y explosivo. Los datos estimados en cuanto a cantidad de artículos producidos diariamente, revistas y libros publicados al año o cantidad de literatura a consumir a diario para estar actualizados, se multiplican constantemente (Garba, Ahed, Mai, Makama y Odigie, 2010; Mayor Guerra y Castillo Asensio, 2008).

Sin dudas, la existencia de internet es otro aspecto a considerar y aunque constituye un beneficio potencial para facilitar el acceso a la información no es posible desestimar sus desventajas. La convergencia de tan variada gama de fuentes de información en ella, ha dado lugar a la sobresaturación de información, infoxicación o sobrecarga informativa. Caracterizada por la adición de grandes volúmenes de nueva información a las cantidades históricas disponibles, en múltiples formatos, de calidad variable, duplicada, en ocasiones contradictoria, su esencia radica en la emisión de ruidos en la búsqueda y recuperación de esta. Como consecuencia se dificulta la identificación de información relevante y la selección del mejor método para comparar y procesar sus diferentes tipos.

Esta situación genera una tendencia que en las ciencias médicas se describe como "la pendiente resbaladiza" o *The Slippery Slope*, en inglés. Su definición propone que la mayoría de los médicos, a través de los años, disminuyen algunas de sus competencias debido a la desactualización de los conocimientos a causa de las dificultades objetivas y subjetivas para acceder y consultar la literatura (Choudry, Fletcher y Soumerai, 2005).

Tanto para la asistencia médica como para la investigación en salud o cualquier área del conocimiento, resulta imprescindible el reconocimiento de dos elementos fundamentales: el primero se refiere a visualizar el proceso de búsqueda de información y revisión bibliográfica como una etapa imprescindible, inviolable y rigurosa de la investigación, y el segundo, desarrollar competencias informacionales básicas para identificar y conocer la tipología de fuentes de información, el tipo de información que las contiene y hacer un uso óptimo de esta.

Clasificación de las fuentes de información y criterios para su selección

Entre las disímiles acepciones de la palabra "fuente" se distingue la que la define como el origen de algo. En este sentido "fuente de información" puede ser todo lo que origine, genere, contenga o suministre esta.

Cuando se hace referencia a las fuentes de información resulta común pensar en un libro o una revista, pues históricamente son los objetos más utilizados. Sin embargo, las personas, las instituciones y el propio internet, entre otros, son también fuentes de información. Pero aún estas categorías resultan demasiado amplias y por tanto ambiguas para definir una fuente de información y comprender su naturaleza, más cuando cada una de ellas puede, a su vez, contener otras. Una revista es una fuente que contiene artículos científicos que, de manera independiente, también se consideran fuentes de información.

Una clasificación general de estas las divide atendiendo a cuatro criterios fundamentales: el portador, el carácter de la información, el modo de representación y la forma de reproducción. Según el portador pueden ser documentales o no documentales; según el carácter de la información se agrupan en primarias, secundarias o terciarias; por el modo de representación pueden ser textuales, gráficas, sonoras, audiovisuales o electrónicas/digitales y por la forma de reproducción se dividen en publicadas o no publicadas, estas últimas conocidas como literatura gris (Mayor y Castillo, 2008).

Sobre los dos primeros criterios, aparentemente menos específicos, vale apuntar que las fuentes documentales, a diferencia de las no documentales, son las que se encuentran disponibles a través de un soporte físico que puede ser registrado, almacenado y conservado en el tiempo; pueden ser portadas y trasladadas libremente. Se consideran fuentes primarias las que contienen la primera divulgación de los resultados de una investigación original; reflejan de manera directa el conocimiento generado de la actividad científica y la inventiva de los investigadores. Clasifican como secundarias (referativas, de resúmenes) cuando sintetizan los resultados de fuentes de información primarias; asimismo se utiliza en menor cuantía el término de fuentes terciarias cuando resumen la información de fuentes secundarias.

Otra clasificación de fuentes de información se formuló por Cruz en 1992. Se muestra una propuesta basada en esta clasificación (Fig. 2.2).

Esta clasificación de las fuentes de información resulta vital para enfrentar el proceso de búsqueda de información científica. Atendiendo al principio 12 de la Declaración de Helsinki de 2013, que es explícito al expresar que la investigación médica debe basarse en cualquier fuente de información que resulte pertinente, es importante comprender la concepción de cada una de estas y las características de la información que contienen para seleccionar cuál puede ser la ideal para encontrar respuestas a las preguntas formuladas.

Las revistas científicas, por ejemplo, son publicaciones periódicas que, por su continua frecuencia de edición, contienen artículos de actualidad y los principales hallazgos de la investigación, por lo que su ritmo de obsolescencia es más rápido que el de los libros. Por el carácter de la información que contienen pueden ser primarias o secundarias, según el tipo de artículo que predomine en ellas.

Los libros y monografías, por su parte, contienen información menos dinámica que las revistas científicas. Al tener un proceso de confección más largo se enfoca hacia elementos teóricos y conceptuales previamente establecidos y conocimiento ampliamente generalizado sobre un tema y temáticas afines. Si se tiene en cuenta que, por su apariencia física, un libro es un conjunto de hojas de papel impresas y encuadernadas que conforman un volumen, entonces existen varios tipos de libros. Algunos ejemplos podrían ser los anuarios, las enciclopedias, los catálogos impresos o los diccionarios que se consideran como obras de referencia (fuentes secundarias) y por el tipo de información que contienen y la utilidad de estas difieren unos de otros.

Un libro es la fuente ideal para encontrar información sobre aspectos conceptuales, históricos, metodológicos y organizativos sobre los ensayos clínicos. También son recomendables para obtener información sobre la historia natural de enfermedades ampliamente conocidas, su etiología y factores de riesgos asociados, mecanismos de transmisión y diseminación, entre otros, destacando en

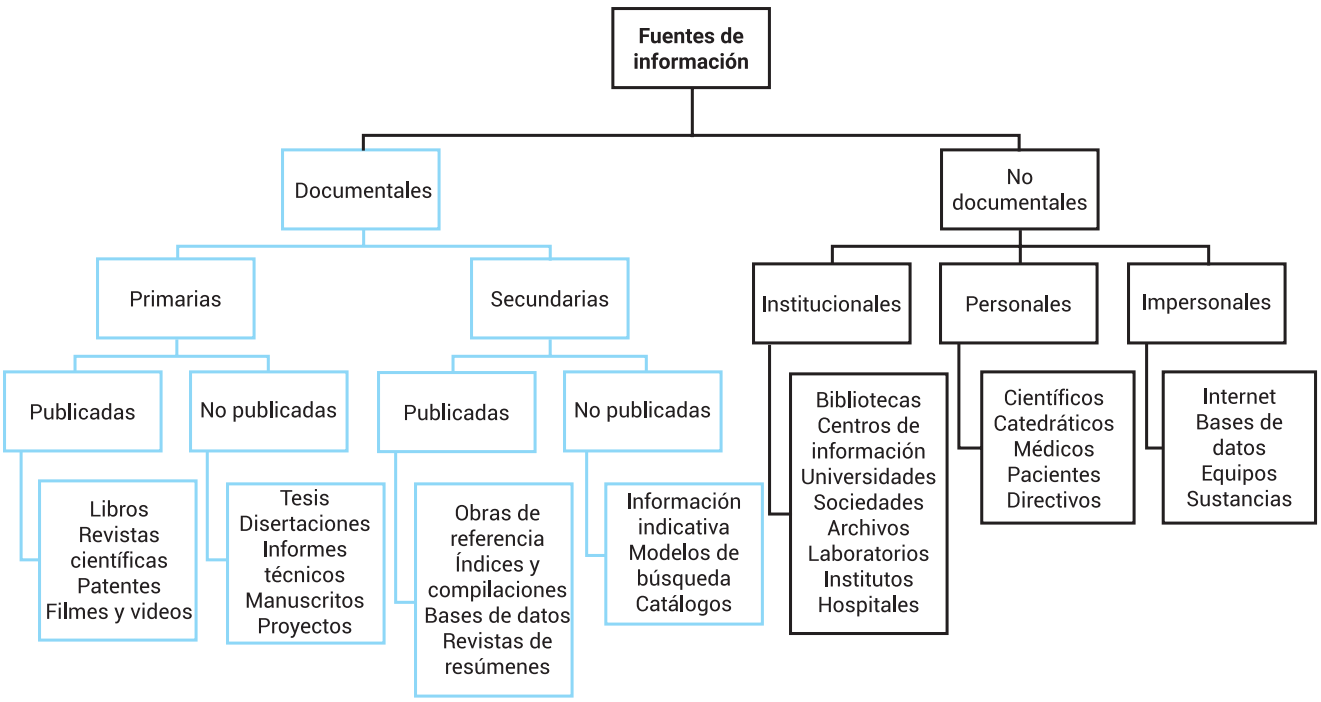


Fig. 2.2. Clasificación de las fuentes de información.

esta categoría también las enciclopedias médicas de enfermedades. Las enfermedades raras y emergentes, sin embargo, se describen con frecuencia en artículos de revisión o artículos originales provenientes de las investigaciones descriptivas.

Los artículos de revistas también son apropiados para actualizar el conocimiento sobre las tendencias en cuanto a opciones diagnósticas y terapéuticas para una enfermedad: los artículos de revisión porque ofrecen, en síntesis, los resultados de varias investigaciones en un periodo de tiempo, y los artículos originales de ensayos clínicos porque permiten analizar y comparar elementos del diseño del estudio, y obtener datos sobre resultados de eficacia y seguridad de las intervenciones.

En cambio, si la información que se necesita son datos epidemiológicos, tasas de incidencia y prevalencia de una enfermedad, índices de mortalidad es recomendable utilizar un anuario estadístico de salud. Para la información sobre los productos y otras tecnologías deben consultarse formularios de medicamentos, vademécum, catálogos y monografías de productos.

Los ejemplos anteriores permiten esclarecer las diferencias entre fuentes de información para facilitar su elección, pero es importante considerar que ningún contenido es exclusivo de una fuente en particular. Es posible encontrar la misma información, en mayor o menor medida, en varias de estas y, con frecuencia, se encuentran otras que no satisfacen una determinada demanda de información.

Desde el punto de vista práctico, la vía más efectiva para abordar la búsqueda de información es a través de recursos de información electrónicos como las bases de datos (bibliográficas o a texto completo) que, en general, están disponibles en internet.

Internet como soporte y fuente de información médica

La gran red de redes se considera una fuente de información no documental, impersonal, que contiene fuentes de información científica primarias y secundarias, aunque entre sus peligros potenciales está, precisamente, la presencia de mucha otra información que no está validada científicamente.

Obviamente, de estas características se excluyen las revistas científicas, los libros y otras fuentes publicadas que utilizan la web para su mejor divulgación en formato digital, porque trascienden a través de los procesos editoriales clásicos, revisión y arbitraje que las convierten en fuentes validadas. El resto de los documentos de internet son básicamente sitios o páginas web que carecen de control bibliográfico, en ocasiones no contienen datos como autor o fecha de publicación, por lo que se desconoce su actualidad, no transitan por procesos de catalogación, clasificación e indización, no están registrados todos en un catálogo central, son inestables pues no son estáticos. Estas características obligan al usuario a considerar otros elementos que serán analizados a continuación.

Un aspecto esencial para el uso óptimo de internet es el reconocimiento de los diferentes tipos de buscadores. Estos son páginas web a través de las cuales se monitorea y analiza la red para buscar los sitios donde está la información que se solicita. Ponen a disposición del usuario "alternativas" para moldear las búsquedas con ayuda de sus propios lenguajes de interrogación.

Según el modo de funcionamiento los buscadores se clasifican en diferentes tipos. Una clasificación común los divide en tres grupos: los índices o directorios que contienen cientos o miles de sitios seleccionados previamente y organizados por categorías, los motores de búsqueda o robots recorren la red de manera automática y registran millones de páginas web por lo que tienen mayor alcance temático e información más actualizada, y por último los metabuscadores que se encargan de redirigir una única pregunta a varios buscadores a la vez (Torres, 2003).

Sin dudas, los buscadores son herramientas imprescindibles, pero su uso desmedido y la facilidad que estos ofrecen a través de estrategias de búsqueda menos elaboradas provocan, muchas veces, que se realice un proceso de búsqueda superficial e insuficiente. Otro elemento a considerar en internet es que existen dos importantes categorías: la web visible o de la superficie y la web invisible o profunda.

La web visible se refiere a los sitios web institucionales o personales y las fuentes de información contenidas en ellos son recuperados por los buscadores con mayor facilidad con estrategias sencillas. La web invisible, por el contrario, no puede ser fácilmente recuperada por los buscadores, pues se refiere a sistemas y servicios web que contienen información especializada, que demandan ser interrogadas directamente a través de estrategias de búsqueda más complejas (Bojo, 2004).

Buscar en la web invisible o "web no indizable" porque realmente sí se puede ver, resulta más difícil debido a la heterogeneidad de las fuentes que contiene como son las bases de datos, las bibliotecas, los sitios que requieren registro previo o pago y los documentos que no han sido editados en el formato tradicional de internet *(hyper text markup language o html),* es más difícil, pero es lo recomendable.

La búsqueda de información para la investigación clínica, que es un área del conocimiento tan específica, requiere de fuentes de información especializadas en salud. Están disponibles colecciones de revistas médicas, de libros de especialidades, bases de datos e incluso buscadores de

salud. Los contenidos en internet pueden ser tan efímeros que lo más importante no es conocer cuáles son las fuentes de información ni en qué dirección web se encuentran, pues en poco tiempo pueden variar. PubMed, EMBASE y Cochrane Library se consideran entre los clásicos por su estabilidad y prestigio y, por tanto, son fuentes de referencia obligada para la búsqueda de información médica, sin embargo, no deben ser las únicas a utilizar.

No obstante, y teniendo en cuenta lo útil que podría resultar para los usuarios, consideramos una relación de algunas de las bases de datos más significativas para las ciencias de la salud a nivel internacional:

- Biblioteca Cochrane: la mayor fuente de literatura médica basada en evidencias sobre la efectividad de las intervenciones en salud. Contiene la base de datos de revisiones sistemáticas más importante, la base de datos CENTRAL de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, una sección de respuestas clínicas, entre otros recursos.
- Dynamed: base de datos creada por médicos, se actualiza diariamente y se considera muy útil para la práctica médica. Monitorea más de 500 revistas médicas y bases de datos, las evalúa según su relevancia clínica y validez científica y genera nueva evidencia integrada al conocimiento existente.
- Epistemonikos: es una fuente colaborativa, considerada un metabuscador, que promueve el uso de la mejor evidencia disponible en la toma de decisiones clínicas y de política sanitaria. Tiene un buscador que funciona en nueve idiomas. Permite recuperar todos los estudios primarios incluidos en las revisiones sistemáticas ingresadas en la base de datos, independientemente del idioma o estado de publicación y a su vez todas las revisiones sistemáticas que se han incluido en un estudio primario.
- PubMed: ofrece millones de citas de la literatura biomédica de bases de datos como Medline, revistas y libros. En algunos casos ofrece acceso a los textos completos fundamentalmente desde PubMed Central.
- TRIP (*Turning Research into Practice*): metabuscador creado para resolver la dispersión de publicaciones relacionadas con la medicina basada en evidencias. Contiene casi medio millón de registros, además, se revisa mensualmente y cada mes añade entre 300 y 400 nuevos trabajos.
- Biomed Central: editorial especializada en ciencia, tecnología y medicina, de acceso abierto. Contiene artículos de más de 200 revistas revisadas por pares.
- ClinicalKey: colección de información clínica de la editorial Elsevier que ofrece respuestas rápidas y relevantes. Permite el acceso a recursos a texto completo de esta editorial en inglés y español. Tiene una sección de ensayos clínicos.
- Ebsco: base de datos que ofrece textos completos, índices y publicaciones periódicas de diferentes áreas de las ciencias y las humanidades.

Es preciso destacar también, en el contexto nacional y regional, el rol de la Biblioteca Virtual en Salud de Cuba (http://www.bvscuba.sld.cu) y la red telemática Infomed (http://www.sld.cu) para facilitar el acceso a la información científica médica. Además de ofrecer acceso a algunas de las fuentes de información antes mencionadas, entre otras, también facilitan el acceso a otras de carácter nacional y regional que complementan la colección:

- Cumed: base de datos bibliográfica desarrollada por el Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas de Cuba y los centros cooperantes de la red del Sistema Nacional de Salud que registra la producción científica cubana en el campo de la medicina y ciencias afines.
- LILACS: procesa la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; es un producto cooperativo del Sistema Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud. Comprende la literatura científico-técnica en salud, producida por autores latinoamericanos y del Caribe y publicada en los países del área.
- SciELO Cuba: biblioteca de revistas científicas electrónicas de Cuba. Forma parte del proyecto regional SciELO (*Scientific Electronic Library Online* en inglés y Biblioteca Científica Electrónica en Línea en español), iniciativa del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (Bireme).
- SciELO Regional: sitio para la publicación electrónica cooperativa de revistas científicas en SciELO Regional. Es un modelo desarrollado para responder a las necesidades de la comunicación científica en los países de América Latina y el Caribe.

Consideraciones generales para la búsqueda y evaluación de la literatura científica

Tanto la búsqueda como la evaluación crítica de la literatura son dos de los procesos más complejos en el uso de la información científica y tienen sus particularidades en la investigación clínica por lo que merecen un análisis aparte.

El proceso de búsqueda no es eminentemente práctico. No basta con conocer las posibles fuentes de información donde buscar es preciso definir la necesidad implícita en el problema de investigación y sus preguntas asociadas. Debe entenderse como necesidad, la información que falta o es escasa para dar respuesta al problema planteado. La

necesidad de esta tiene que ser vista como ignorancia o deficiencia del conocimiento y es necesario conceptualizarla y describirla de lo general a lo específico pues de esta parten los pasos sucesivos.

Búsqueda

La ejecución de la búsqueda de información se puede resumir, a grandes rasgos, en cinco grandes etapas:

- Determinar la necesidad de información a través de palabras clave y descriptores.
- Seleccionar las fuentes a utilizar.
- Construir las estrategias de búsqueda en cada una.
- Ejecutar la búsqueda.
- Valorar, seleccionar y evaluar los resultados.

El primer aspecto se refiere a la identificación de palabras clave y la necesaria traducción de estas en descriptores. Mientras múltiples palabras clave describen el contenido de un documento según el usuario o el indizador; un descriptor representa las múltiples palabras clave que describen un mismo concepto. Es por eso que el uso de estos en la búsqueda garantiza uniformidad en el vocabulario utilizado y una mayor probabilidad de recuperar documentos. Los descriptores para las ciencias médicas están disponibles, en español, en Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) (Bireme, 2017) y en inglés en el *Medical Subject Headings* (MeSH) (National Library of Medicine, 2018).

La verdadera utilidad de los tesauros se aprecia fácilmente en presencia de conceptos que se nombran con términos diversos. Por ejemplo, "cáncer de mama" quizás sea la manera más conocida para definir ese concepto, pero también se describe con frases como cáncer de seno, cáncer mamario, tumor de seno, tumor mamario y tumor de la mama. Agréguese a esta situación que cada uno de estos términos podría ser utilizado en plural.

Si se realizan varias búsquedas en la misma fuente de información, utilizando un término diferente cada vez, es posible apreciar la diferencia en los resultados obtenidos. Los índices de recobrado son mayores en la medida que los términos de la búsqueda coincidan, casualmente, con los términos usados en los documentos. Otro resultado es si en vez de emplear los términos anteriores, el usuario utiliza el descriptor autorizado "neoplasia de la mama" en cada una de las búsquedas, en cualquiera de las fuentes que utilice. La búsqueda será más consistente y sus resultados más precisos, pues el término de la búsqueda coincide con todos los documentos que aborden el tema, pues deben haber sido indizados con el descriptor autorizado.

Una vez contextualizada la necesidad de información en cuanto a los términos a utilizar y otros criterios de interés es posible identificar las fuentes apropiadas, evaluar sus potencialidades y construir la estrategia de búsqueda. Es común que los usuarios menos avanzados prefieran el uso de buscadores generales porque son más fáciles de utilizar y ofrecen mayor cantidad de resultados. Por el contrario, al adentrarse en fuentes de información especializadas, ya sea porque las conocen de antemano o porque les han sido recomendadas, se reduce la cantidad de resultados y en ocasiones puede ser decepcionante por no encontrar información. Esto se debe a que no se investiga sobre las potencialidades de cada fuente de información y como consecuencia el usuario sigue el modelo común de búsqueda que consiste en una simple combinación de varios términos relacionados con el tema.

Resulta raro que la primera aproximación de un usuario a una fuente de información en internet sea revisar las secciones "Acerca de", "Opciones de búsqueda" y "Búsqueda avanzada", la rutina consiste en identificar la caja de búsqueda y accionar de inmediato. Esta práctica trae consigo una subutilización de los recursos que en ocasiones se descartan cuando deben ser obligatorios. Se requiere evaluar cada fuente en cuanto a cobertura temática y temporal, idioma, opciones de búsqueda como el uso de operadores lógicos, truncamiento, búsqueda por campos, búsqueda por frases, uso de filtros, entre otras.

Un elemento práctico, imprescindible para buscar, es lograr un adecuado balance entre sensibilidad (la capacidad para recuperar la mayor cantidad de documentos relevantes) y especificidad (capacidad de encontrar los documentos específicos). Esta se logra a partir de la cantidad de términos que se emplean para buscar. Una búsqueda sensible es la que utiliza menor número de descriptores o palabras clave para obtener más resultados, lo que es recomendable en fuentes de información de menor volumen de documentos y para temas poco comunes. Una búsqueda específica combina más términos para recuperar menos resultados, pero más precisos, lo que es ideal para fuentes de información de mayor volumen y para temas frecuentes.

Una búsqueda por el descriptor "diabetes mellitus" en PubMed, por ejemplo, es una estrategia sensible y devolvería demasiados resultados, imposible de revisar por el usuario. Si a este se agrega "insulina glargine", o "insulina NPH" o ensayo clínico como tipo de publicación, en dependencia de la necesidad de información, la búsqueda se hace más específica y mientras más términos se adicionen se obtienen menos resultados de mayor relevancia. Para lograr el balance entre sensibilidad y especificidad es recomendable comenzar utilizando entre tres y cinco términos e ir buscando el equilibrio en función de los documentos recuperados, si se utilizan demasiados términos se corre el riesgo de reducir el número de resultados a cero. Por último, es importante analizar también las opciones que ofrece la fuente para visualizar y guardar los resultados de la búsqueda.

El estudio de las opciones de cada fuente a utilizar resulta vital para garantizar el éxito del proceso. Hasta un buscador general puede ofrecer resultados más específicos si se estudian y explotan al máximo sus potencialidades. Tal es el caso de Google que además de la búsqueda simple, incluye opciones de búsqueda avanzada por campos, por comandos, entre otras funcionalidades. Por otra parte, una fuente de información especializada puede ser subutilizada si no se explotan al máximo sus funcionalidades.

Sin embargo, algunos aspectos merecen un análisis adicional, pues su aplicación en la práctica resulta más compleja o menos usual, por lo que se muestra una guía de acciones a realizar en el proceso de búsqueda y evaluación de la literatura:

- Definir la necesidad de información con los cuatro componentes del formato PICO (paciente, intervención en estudio, comparador, *outcomes*/desenlaces, variables de respuestas y resultados).
- Definir el tipo de necesidad según el tipo de ensayo (terapéutico y diagnóstico).
- Definir el tipo de diseño de estudio que se requiere localizar según la necesidad de información.
- Definir palabras clave que describan cada uno de los componentes PICO (incluir sinónimos y términos excluyentes en español e inglés).
- Consultar el tesauro DeCS/MeSH para identificar los descriptores que traducen cada una de las palabras clave identificadas.
- Determinar actualidad de la información que se necesita (periodos de tiempo).
- Definir idiomas de interés.
- Consultar las fuentes de información que contiene los estudios y determinar qué opciones están disponibles:
  - Tipos de operadores.
  - Búsqueda avanzada.
  - Búsqueda por campos.
  - Limitadores y calificadores.
  - Filtros metodológicos.
- Comenzar la búsqueda por las fuentes de información de mayor validez (según la pirámide de calidad de la evidencia).
- Buscar equilibrio entre "sensibilidad y especificidad" (intercambiar entre más y menos términos en la estrategia según la cantidad de resultados obtenidos).
- Ejecutar la búsqueda, revisar resultados y redireccionar.
- Evaluar los resultados obtenidos:
  - Evaluación formal: actualidad, autoría, validez de la fuente y completamiento de los datos reportados en el estudio.
  - Evaluación crítica del contenido: validez, importancia y aplicabilidad de los resultados a través de las plantillas y herramientas disponibles.
- Localizar textos completos a través de servicios web de información, contacto con autores y programas de cooperación entre bibliotecas.
- Seleccionar y guardar resultados en formato electrónico: se recomienda explorar opciones de guardar, enviar por correo, exportar a los gestores de referencias bibliográficas, imprimir, citar con diferentes estilos bibliográficos, guardar las estrategias de búsqueda para su reutilización (*history*), hacer enlaces a documentos externos relacionados a través de los *links* o crear un servicio de alerta como el RSS (*Really Simple Syndication*).

Evaluación de los resultados

La evaluación constante de los resultados de la búsqueda conlleva a modificar la estrategia tantas veces como sea necesario para seleccionar los documentos adecuados. Estos deben ser evaluados a nivel básico en un primer momento, considerando sus principales metadatos como son el título, el autor, el resumen, la fuente contenedora y la fecha de publicación.

Cuando la información proviene de fuentes tradicionales como libros y revistas resulta menos complejo realizar la primera evaluación debido a los procesos de arbitraje y edición por los que transitan estos documentos; conocer sobre la trayectoria y prestigio de la editorial puede ser una garantía y, por tanto, suficiente. Sin embargo, un aspecto que el usuario no debe desestimar es la posibilidad de estar en presencia de una "editorial depredadora", realidad que ha azotado a la comunidad científica en los últimos años. Se conoce como editorial depredadora a la que envía constantes invitaciones a investigadores y académicos para enviar sus manuscritos mostrando un marcado interés en ellos o para integrar sus comités editoriales. Como incentivo, imitan el nombre de revistas prestigiosas, prometen la rápida publicación de los artículos y ofrecen precios económicos (Silva, 2016).

Es usual que para las revistas también se analicen otros aspectos como los servicios de resúmenes (catálogos y bases de datos) donde están indexadas, el factor de impacto, el Scimago Journal Rank u otros indicadores bibliométricos asociados, si es objeto de revisión por pares y cuál es la organización o institución responsable. Además de cuestiones prácticas como el idioma, es necesario saber si ofrece acceso al texto completo, si es de acceso abierto o si requiere pago por suscripción. Al respecto es importante apuntar que no es categórico que las revistas de acceso abierto tengan estándares más bajos de calidad, algo que se ha manejado en no pocos escenarios académicos y científicos.

El movimiento de acceso abierto, como cualquiera, tiene elementos negativos, uno de ellos se refiere a la uti-

lización del sistema autor-paga por algunas revistas, con esto se considera que sean más susceptibles de aceptar trabajos sin la calidad requerida, a cambio de poder percibir beneficios monetarios. Sin embargo, esto no debe ser suficiente para empañar el valor de la intención original de este movimiento, dirigida a promover el uso de la investigación científica sin restricciones legales, tecnológicas ni económicas. Este contribuye a hacer un uso equitativo y legítimo de la información sin desestimar el rigor y la calidad (Suber, 2015). Como práctica común para la evaluación se han establecido estándares de calidad para estas revistas como garantía de ser fuentes de información confiables y aumentar su visibilidad, a tales efectos se creó el Directorio de Revistas de Acceso Abierto conocido como DOAJ, por sus siglás en inglés, donde se inscriben las revistas que cumplen con esos criterios (COPE, 2013).

Para estas y otras revistas de pago por suscripción, estar indexadas en la Web of Science, Scopus o PubMed, puede ser un criterio de altísimo valor y prioritario en la consideración por parte de los usuarios, pero hay que considerar que los criterios de calidad de la literatura científica no son exclusivos de estos servicios. Es preciso evaluar las revistas respecto a otros sistemas nacionales y regionales de evaluación, de esta manera se evita hacer injustas subvaloraciones debido a sesgos idiomáticos, geográficos o políticos que impiden la inserción de determinadas revistas en los servicios de élite. En el caso de las publicaciones cubanas es válido tener en cuenta si están certificadas por el Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA).

Sobre el factor de impacto es oportuno aclarar que, aunque por años es uno de los indicadores bibliométricos de mayor popularidad en la comunidad científica, también se ha criticado duramente por sus innegables desventajas y malas interpretaciones. En el documento conocido como Declaración de San Francisco sobre la Evaluación de la Investigación o DORA, por sus siglas en inglés, se exponen una serie de deficiencias de esta herramienta para evaluar la investigación partiendo precisamente que no fue creada con ese fin. Es una métrica basada en la revista, lo que no permite asegurar la calidad y el rigor de cada uno de los artículos que la contienen. Sin embargo, erróneamente, catalogamos con cierto nivel de calidad a todos los artículos que se incluyen en una revista con factor de impacto y mientras más alto mejor, y de igual modo se usa este criterio para evaluar a los investigadores (DORA, 2012).

Cuando el documento proviene de otras fuentes, generalmente sitios de la web visible, la mención de responsabilidad resulta vital. Un sitio que no ofrece información sobre la persona o institución responsable no debe ser seleccionado, en los casos en que sí se menciona se sugiere confiar más en las instituciones académicas y científicas generalmente disponibles a través de los dominios .org, .edu, .gov, no así en los sitios del dominio .com o .net, generalmente relacionados con sitios comerciales, aunque esto tampoco es categórico. Para cada caso se requiere buscar información del autor individual o institucional atendiendo a los criterios mencionados anteriormente.

Otro aspecto que va más allá de esta evaluación general y formal es el relacionado con el rigor científico. Esta es una evaluación más profunda relacionada con el contenido de la fuente, pues se analiza la relevancia y pertinencia de la información para dar respuesta a la necesidad formulada, la vigencia del contenido, el rigor científico de la metodología utilizada en la investigación, el alcance y las limitaciones de esta, el significado y valor práctico de sus resultados.

La evaluación de los documentos recuperados es una etapa que resulta esencial y complementa el proceso de búsqueda, pues aunque los estándares científicos y principios éticos para el diseño y conducción de investigaciones en salud están establecidos, al igual que los patrones de publicación de resultados, no todo lo que se publica es confiable. Ningún profesional (autor o editor), ni revista o editorial está libre de sesgos y prejuicios, no siempre se manejan adecuadamente los conflictos de intereses y la calidad de una fuente a otra es muy variable.

Por otra parte, los intereses comerciales de las farmacéuticas, que atentan contra los principios científicos y éticos de la investigación y la competencia incisiva entre estas, además del predominio de los intereses personales de los investigadores, generan la aparición de investigaciones con estas características.

Como consecuencia se impone la necesidad de aplicar métodos más precisos y sistemáticos que garanticen el desarrollo de las necesarias competencias informacionales, mantenerse actualizados y mejorar los procesos de toma de decisiones. La medicina basada en evidencias, reconocida como un método de enseñanza y práctica de la medicina, filosofía o paradigma, propone una metodología para la búsqueda, evaluación crítica y aplicación de la información que merece ser abordada.

La metodología de la medicina basada en evidencias aplicada a los ensayos clínicos

La vida media útil de los conceptos usuales de las enfermedades y de sus enfoques terapéuticos derivados se ha reducido notablemente gracias a las investigaciones genéticas (Arceo, Ornelas y Domínguez, 2010). Esto, unido al incremento y diversidad de las tecnologías sanitarias y de las nuevas tecnologías de la información y las comunicaciones en función de la divulgación del conocimiento científico, impiden mantenerse actualizado a través de las herramientas tradicionales.

La medicina basada en evidencias, surgida a principios de la década de los años noventa del siglo xx, propone en su metodología una alternativa eficaz para minimizar esta negativa consecuencia. Entre sus principales antecedentes está el criterio de Archie Cochrane sobre la necesidad de indicar tratamiento basado en resultados de eficacia claramente demostrada y documentada. Esta reflexión llevaba implícita la idea de realizar búsquedas sistemáticas de información y organizar un resumen crítico por especialidades de todos los ensayos clínicos aleatorizados que se realizaran sobre un tema y actualizarlos periódicamente (Cochrane, 1999).

Su filosofía sentó las bases para el surgimiento de la medicina basada en evidencias, denominada como el uso consciente, juicioso y explícito de las mejores pruebas disponibles, para la toma de decisiones sobre la salud de los individuos (Sackett, Rosenberg, Muir Gray, Haynes y Scout, 1996). Estas se refieren a los resultados de estudios clínicos relevantes, que se han ejecutado con una determinada metodología y con requerimientos específicos de calidad, que permitan disminuir los posibles errores de sesgo (Haynes, 2002). Su concepto comprende tres componentes fundamentales que se integran para un fin común: la experiencia clínica, las expectativas e intereses de los pacientes y la información proveniente de la literatura científica, donde cada uno aporta valiosa información (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992; Nikolaos, 2012).

Se reconocen entonces dos tipos de evidencia: la evidencia anecdótica o narrativa que proviene de la experiencia personal, los criterios de colegas, la aplicación del método clínico y el razonamiento, y la evidencia científica resultante de las investigaciones científicas primarias y secundarias. Sin desestimar el valor de la primera, más sesgada y débil, la medicina basada en evidencias pondera el valor de la evidencia científica por ser explícita, verificable y replicable.

Basada en este precepto, la medicina basada en evidencias sugiere un proceso sistemático de búsqueda de información en fuentes publicadas y no publicadas para encontrar y evaluar los principales hallazgos derivados de la investigación clínica. La búsqueda y consulta de la literatura permite que el médico incorpore nuevos conocimientos y enriquezca su experiencia personal, y esto a su vez debe repercutir en una mejor práctica médica. Esta relación entre cada uno de los componentes (Fig. 2.3), demuestra cómo la gestión de información está presente en este proceso y facilita la actualización de conocimientos, el fortalecimiento de competencias informacionales y proporciona la información adecuada para dar respuesta a las diferentes necesidades de información que tienen lugar durante el desempeño profesional.

Pero la esencia de la medicina basada en evidencias es aplicable no solo al contexto asistencial sino también a la investigación, pues el elemento novedoso radica precisamente en los métodos de búsqueda sistemática de información, los niveles de calidad de la evidencia desde el punto de vista del rigor científico de la fuente que la genera y la evaluación crítica de la literatura científica. Un ensayo clínico se concibe como un proyecto de investigación que, desde el punto de vista científico, ético y económico, debe sustentarse sobre un exhaustivo análisis de la información científica disponible en las diferentes fuentes de información, por lo tanto, es susceptible a la aplicación de los métodos que propone la medicina basada en evidencias.

La búsqueda de información para concebir el diseño de un ensayo clínico suele dirigirse a la identificación de resultados clínicos y estadísticos previos de la tecnología sanitaria que se estudia, ya sea proveniente de estudios experimentales o de otro tipo, esto permite situar el estado actual del conocimiento sobre la tecnología, la que se considera el elemento de mayor interés en tanto que el objetivo es demos-

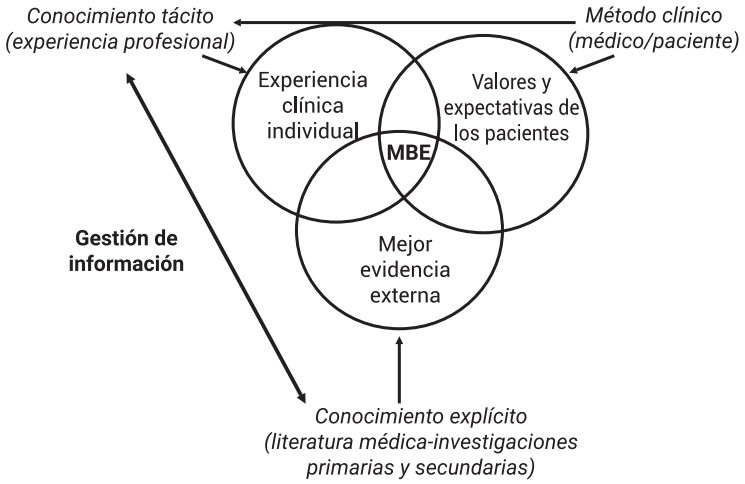


Fig. 2.3. Componentes de la medicina basada en evidencias y su relación con la gestión de información.

trar su efecto-eficacia-efectividad y seguridad. Sobre esta se precisa información de las diferentes enfermedades en las que se ha aplicado, los grupos de tratamiento y control estudiados, los esquemas de tratamiento, dosis utilizadas, vías de administración, periodos de tratamiento y postratamiento, elementos que conforman la justificación del estudio.

Por otra parte, también se busca información sobre la enfermedad, gravedad, incidencia, prevalencia y el tipo de población a la que afecta. Igualmente requiere de la búsqueda de ensayos clínicos similares para realizar un análisis del diseño, del tipo de ensayo, la razón y técnicas de asignación, las variables primarias y secundarias de respuesta que se han medido, entre muchos otros aspectos. Esta búsqueda de información científica no se realiza solamente en un momento previo al inicio del ensayo, sino que debe realizarse de manera sistemática mientras transcurra el estudio, pues la fase de interpretación de los resultados y la escritura del informe final requieren contrastar los resultados con el de otros ensayos e investigaciones afines.

En otras palabras, las evidencias que sustentan a los ensayos clínicos aleatorizados no solo provienen de estudios similares anteriores, sino de múltiples fuentes como las investigaciones epidemiológicas, datos experimentales, estudios *in vitro* (Bagshw, 2008), literatura gris e incluso comunicaciones personales que, en ocasiones, complementan la información de estudios no publicados.

Precisamente las ventajas del ensayo clínico desde el punto de vista de rigurosidad de su diseño, lo sitúan como el patrón de oro para evaluar la eficacia y seguridad de una tecnología sanitaria, lo que califica como ideal para investigaciones sobre tratamiento de enfermedades. Teniendo en cuenta que las preguntas más comunes en la práctica médica y la investigación en salud se relacionan precisamente con tratamiento, el concepto impulsado por la medicina basada en evidencias ponderó el valor de estos estudios y como consecuencia este movimiento sufrió muchas críticas en su inicio, sobre falsos fundamentos. No pocos plantearon, erróneamente, que la medicina basada en evidencias nada más respondía a interrogantes sobre tratamiento y solo se basaba en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (Sackett, 1996).

Es por esto que, comúnmente, se relaciona el concepto de la medicina basada en evidencias con los ensayos clínicos, pero el valor práctico de su metodología radica precisamente en considerar el valor de cada tipo de estudio en dependencia del tipo de pregunta o necesidad de información que se requiera resolver. La metodología tiene cinco pasos básicos y es conocida como el ciclo de vida de la evidencia según las acciones principales a realizar: valoración, cuestionamiento, acceso o adquisición, evaluación y aplicación. Esto también se describe en la literatura como las 5A por la denominación de cada proceso en inglés: *Ask, Acquire, Appraise, Apply, Assess*. La literatura sobre esta temática es vasta y coincidente sobre los propósitos de cada fase que van desde hacer un cuestionamiento profundo del problema de salud que se requiere abordar, hasta la aplicación de los resultados en la práctica y la valoración de su impacto (Nunan, 2016, Duke University, 2013; Sackett, Straus, Richradson, Rosenberg, Haynes, 2000; Evidence Based Working Group, 1992).

La aplicación de esta metodología en la búsqueda de información para un ensayo clínico se basa fundamentalmente en tres pasos fundamentales: cuestionamiento, adquisición y evaluación.

Cuestionamiento

El cuestionamiento se refiere a la construcción de una pregunta clínica bien formulada que comprenda todos los aspectos que pueden ser relevantes para el problema de investigación. La pregunta se elabora atendiendo a cuatro componentes fundamentales: población, intervención, comparador y resultados; esta estructura se describe en la literatura como el formato PICO (paciente, intervención en estudio, comparador, *outcomes*/desenlaces, variables de respuestas y resultados).

La intención de elaborar una pregunta clínica bien definida es garantizar una búsqueda específica y precisa y no limitarla a la práctica común de buscar información general sobre la intervención o la enfermedad de manera independiente o combinando ambos conceptos. Esto no quiere decir que esa información no sea necesaria, pero sí es insuficiente porque solo ofrece respuestas a las preguntas de fondo (*background questions*) que son más generales, pero el cuestionamiento comprende también preguntas más específicas, consideradas preguntas de primera línea (*foreground questions*).

El formato PICO permite construir esas preguntas específicas y los elementos para cada componente son:

- Paciente/problema de salud/población: características de la población que se estudia como sexo, edad, antecedentes patológicos familiares, enfermedades concurrentes, raza, condiciones psico-sociales y región geográfica. Para esto se precisa revisar los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo de ensayo clínico y tomar en cuenta todo cuanto pueda ser relevante para la estrategia de búsqueda.
- Intervención: terapéutica, educativa, diagnóstico u otra cuya eficacia o efectividad se pretende evaluar.
- Comparador: intervención con la que se desea comparar la intervención que se evalúa (terapia estándar, tratamiento alternativo y placebo).
- *Outcomes*/desenlaces, resultados: las variables de respuesta primarias y secundarias a través de las que se van a medir la eficacia, efectividad y seguridad. Al-

gunos ejemplos pueden ser: supervivencia global, calidad de vida, respuesta clínica, disminución o eliminación de síntomas, mejoría de una función vital, eventos adversos, complicaciones, entre otros.

Tener en cuenta cada uno de estos elementos aporta un mayor grado de especialización a la búsqueda. En la práctica un ejemplo común puede ser que un usuario solicite información sobre la eficacia de la insulina NPH en pacientes diabéticos tipo II. En un análisis más profundo del problema de información, debidamente contextualizado, se identifica que el interés es saber si la insulina NPH es mejor que la metformina para mantener los niveles normales de glucemia y minimizar los efectos secundarios. En vez de buscar información con una estrategia de búsqueda tan general como:

Diabetes mellitus tipo II AND insulina NPH.

La pregunta puede ser tan específica como:

¿En pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 (población), la insulina NPH (intervención) comparado con la metformina (comparador) mantiene los niveles normales de glucemia por mayor tiempo y disminuye los efectos secundarios (outcomes/resultados)?

A partir de la pregunta el usuario debe identificar todas las palabras clave y sinónimos que denominan a cada componente, posteriormente buscar los descriptores autorizados y a partir de las opciones de búsqueda de la fuente que se vaya a utilizar y construir la estrategia de búsqueda combinando los términos. Quizás sea relevante determinar la dosis del medicamento o si los pacientes tienen otras enfermedades asociadas (hipertensión arterial, obesidad o afecciones cardiovasculares) o a qué grupo etario pertenecen. La opción de considerar un tipo específico de población/pacientes, de comparador o de resultado no solo permite incluir todos los elementos de interés, sino que posibilita excluir los términos y conceptos que se contradicen con la lógica de la estrategia.

Otro aspecto importante en el cuestionamiento es la clasificación de la necesidad de información y el tipo de pregunta. La medicina basada en evidencias propone clasificarlas, desde el proceso clínico que abordan, en preguntas de diagnóstico, tratamiento, etiología, pronóstico y prevención. Teniendo en cuenta que cada proceso clínico emplea un tipo de estudio para investigar se recomienda buscar información en los mismos estudios para responder a una pregunta.

Si bien los estudios observacionales analíticos son indicados para estudiar la etiología, factores de riesgo y pronóstico de las enfermedades, los estudios experimentales son ideales para investigar sobre la eficacia de los tratamientos. Por tanto, para obtener información sobre factores pronósticos de la diabetes mellitus, es ideal buscar información en estudios observacionales de cohortes, para investigar sobre la eficacia y seguridad de una determinada dosis de insulina NPH en pacientes diabéticos, lo recomendable es buscar estudios experimentales de ensayos clínicos.

Sin dudas, si a los cuatro elementos del formato PICO que conforman la estrategia, se agrega el *tipo de estudio* que se requiere localizar, la búsqueda será más específica. Atendiendo a este criterio, la literatura también se refiere al formato PICOT cuando comprende este quinto elemento (*type of study*).

Basada en diferentes propuestas (Duke, 2013 y Oxford, 2012), se muestra los tipos de estudios primarios que resultan ideales para cada tipo de investigación según el proceso clínico (Tabla 2.1).

Si se aplica este nuevo conocimiento al ejemplo anterior donde se comparan la insulina NPH y la metformina, entonces se clasifica como una pregunta de tratamiento y el tipo de estudio ideal son los ensayos clínicos controlados aleatorizados. Si bien es cierto que, conceptualmente, un tipo de diseño es ideal para buscar respuesta para determinada pregunta, la literatura no siempre ofrece todas las opciones que se espera. Es por eso que en el proceso de acceder a las fuentes de información e interrogarlas se deben considerar otros aspectos.

Adquisición/acceso

Las recomendaciones generales que aparecen en el acápite "Consideraciones generales para la búsqueda y evaluación de la literatura científica" son válidas en la aplicación de la metodología de la medicina basada en evidencias para la búsqueda, pero esta incorpora otros elemen-

Tabla 2.1. Tipos de estudios primarios ideales para cada tipo de investigación según el proceso clínico

Tipo de investigación	Propuesta de estudios
Diagnóstico	Estudio prospectivo de comparación cegada con el estándar de oro
Tratamiento	Ensayo clínico controlado y aleatorizado
Etiología/ Daño	Ensayo clínico controlado y aleatorizado, estudio de cohortes, caso-control y series de casos
Pronóstico	Estudios de cohortes, caso-control y series de casos
Prevención	Ensayo clínico controlado y aleatorizado, estudio de cohortes y caso-control
Costos	Evaluación económica

tos innovadores al proceso. Esto está relacionado con que, además de iniciar la búsqueda por el tipo de estudio ideal, se deben considerar otros diseños, si fuera necesario. Pero esto también es un proceso lógico, ordenado y basado en el rigor científico.

Se trata de tomar en cuenta la gradación de los niveles de calidad de la evidencia para conducir la búsqueda, transitar desde los diseños con un mayor rigor científico hacia los menos rigurosos, incluso, considerar primero los recursos de síntesis de cada estudio como son las revisiones sistemáticas.

Una revisión sistemática consiste en el resumen de los resultados de varios estudios primarios que limita los sesgos mediante técnicas especiales que incluyen la búsqueda de todos los estudios potencialmente relevantes y el uso de criterios explícitos y fiables para su selección. Un tipo de revisión sistemática es el metaanálisis (véase capítulo 19) o revisión sistemática cuantitativa, que se basa en una potente combinación estadística (Delgado Ramírez, 2001). La consulta de una revisión sistemática tiene la ventaja que en un mismo documento se muestran los resultados de varios estudios, que ya se han evaluado previamente. A los efectos de la búsqueda, esto hace el proceso más corto, rápido y certero.

Una clasificación muy general de la evidencia, que considera los estudios primarios y secundarios como las revisiones sistemáticas, pero también otro tipo de fuentes de información basada en diferentes propuestas de la literatura (Duke, 2013 y Oxford, 2012) (Fig. 2.4).

En el ejemplo anterior es recomendable comenzar buscando primero metaanálisis, u otras revisiones sistemáticas y después ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparen la insulina NPH con la metformina, para el tipo de paciente que se expone y sobre los resultados de interés.

Ubicar el estudio ideal para el tipo de pregunta y a partir de este descender en la pirámide, siempre que se requiera más información, es la estrategia más adecuada para guiar el proceso de búsqueda. En la cima de la pirámide hay menos información disponible por lo que se encuentra la más precisa, relevante y menos sesgada y la búsqueda debe ser más rápida. En la base de la pirámide hay un mayor volumen de información, pues cada profesional y cada caso de estudio representa una fuente de información, esta información es más sesgada, menos segura, más variable, menos consistente y sistematizada y por tanto menos recomendable.

Otro aspecto importante que se deriva del anterior se refiere a identificar los diferentes tipos de fuentes que contienen cada tipo de estudio. No caben dudas que las grandes bases de datos contienen la mayor variedad de estos, pero es preciso particularizar en algunos detalles.

Un grupo importante y variado de fuentes de información desarrolladas con el enfoque de la medicina basada en evidencias están disponibles a través de internet. El mayor exponente de la medicina basada en evidencias es precisamente la Biblioteca Cochrane, que entre sus bases de datos incluye la de revisiones sistemáticas elaboradas por los grupos de trabajo de esta prestigiosa organización (Fig. 2.5).



Fig. 2.4. Niveles de calidad de la evidencia.

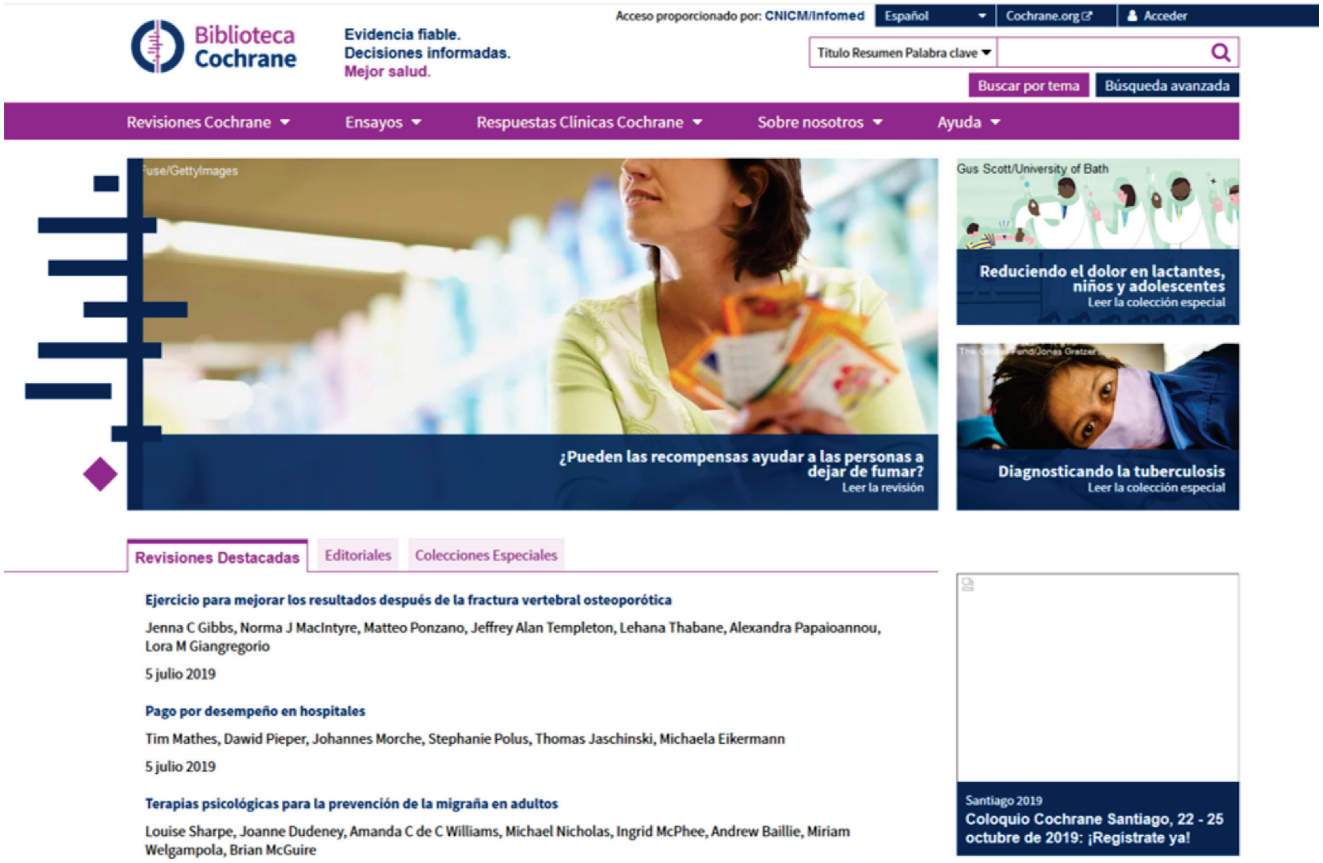


Fig. 2.5. Sitio web de la Biblioteca Cochrane.

Otra importante fuente de información que divulga revisiones sistemáticas es la base de datos DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) del Centro de Revisiones y Diseminación de la Universidad de York (Center for Reviews and Dissemination) con el fin de promover su uso en la práctica médica y las políticas de salud (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/) (Fig. 2.6).

PubMed es la tercera fuente de elección para localizar revisiones, además de metabuscadores de evidencias como el caso de Tripdatabase o Epistemonikos. La búsqueda de estudios primarios es conveniente iniciarla por un recurso como PubMed por el gran alcance temático, la variada tipología documental y las excepcionales opciones de búsqueda que ofrece a los usuarios. Aunque se debe apuntar que las limitaciones geográficas e idiomáticas de PubMed obligan a complementarla con otras bases de datos como las que se incluyen en la interfase de EBSCO u otras regionales, según se requiera información sobre los problemas de salud de otras partes del mundo, tal es el caso de LILACS o Scielo Regional y para los estudios donde se necesite literatura médica nacional, Scielo Cuba o la base de datos Cumed.

En el caso específico que se necesite buscar ensayos clínicos pueden usarse, además, la base de datos Central de Cochrane, y los propios registros de ensayos clínicos asociados a la Plataforma Internacional de Registros de la Organización Mundial de la Salud. Esta última fuente de información será abordada con mayor profundidad en el capítulo 12 por su especial contribución a garantizar la transparencia de la investigación clínica. No obstante, vale apuntar que, en su fase de desarrollo actual, los registros están llamados no solo a registrar un ensayo antes de iniciarse el estudio, sino a ser el soporte donde se declara un resumen de los resultados que se obtienen de este.

Respecto a PubMed, no puede dejar de señalarse que uno de los filtros que proporciona para las búsquedas es el tipo de estudio, en este caso el usuario puede seleccionar si desea encontrar revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes y otra gran variedad de investigaciones; pero el elemento más novedoso de PubMed para la búsqueda de evidencias es el filtro conocido como Clinical Queries, esta es una herramienta que, utilizando la misma estrategia de búsqueda que se elabora para una búsqueda simple o avanzada en PubMed,

permite filtrar los resultados por revisiones sistemáticas y otros tipos de diseños según el tipo de pregunta clínica que se formule (Fig. 2.7), donde se aprecia claramente que con la más simple estrategia de búsqueda y seleccionando si la pregunta es de etiología, tratamiento o daño, al algoritmo diseñado identifica los estudios que deben responder a ese tipo de pregunta y los ofrece como resultados, clasificados en revisiones y estudios primarios.

Además de estas y otras fuentes de información es oportuno destacar que existen revistas secundarias de evidencias como la *ACP Journal Club*, *Evidence Based Medicine*, *Bandolier*, además de otros metabuscadores de evidencias como el caso de SUMSearch.

Evaluación crítica

La evaluación crítica de la evidencia es el último de los componentes a analizar como parte del proceso de búsqueda. No pocos han considerado que la información que se publica en la literatura validada es completamente confiable y no requiere ser evaluada, pero nada más lejos de la verdad. Mientras más se desciende en la pirámide, la necesidad de evaluación es mayor y requiere de métodos más estrictos, pero ninguna fuente está libre de posibles sesgos.

Bobenrieth considera la evaluación crítica como la evaluación objetiva y crítica de los puntos fuertes y débiles de una investigación. Para ello recomienda un análisis desde el cumplimento formal de la estructura establecida, sobre todo para artículos originales, hasta la evaluación del contenido y la correspondencia entre cada una de sus secciones. El artículo debe ser leído de manera íntegra, no solo el título, el problema de investigación, los objetivos, las variables de respuesta, la presentación de los resultados y las conclusiones (Bobenrieth, 2001).

Según Arceo, consiste en la valoración metodológica del estudio y requiere conocimientos sobre epidemiología clínica, bioestadística y metodología de la investigación clínica, para poder interpretar y enjuiciar el estudio, que son las dos acciones fundamentales en la evaluación crítica (Arceo, 2010). Todo esto debe ser suficiente para valorar el significado, el alcance y sobre todo las limitaciones de la investigación.

La evaluación de la calidad metodológica de un ensayo clínico es vital para estimar el valor real de sus resultados.

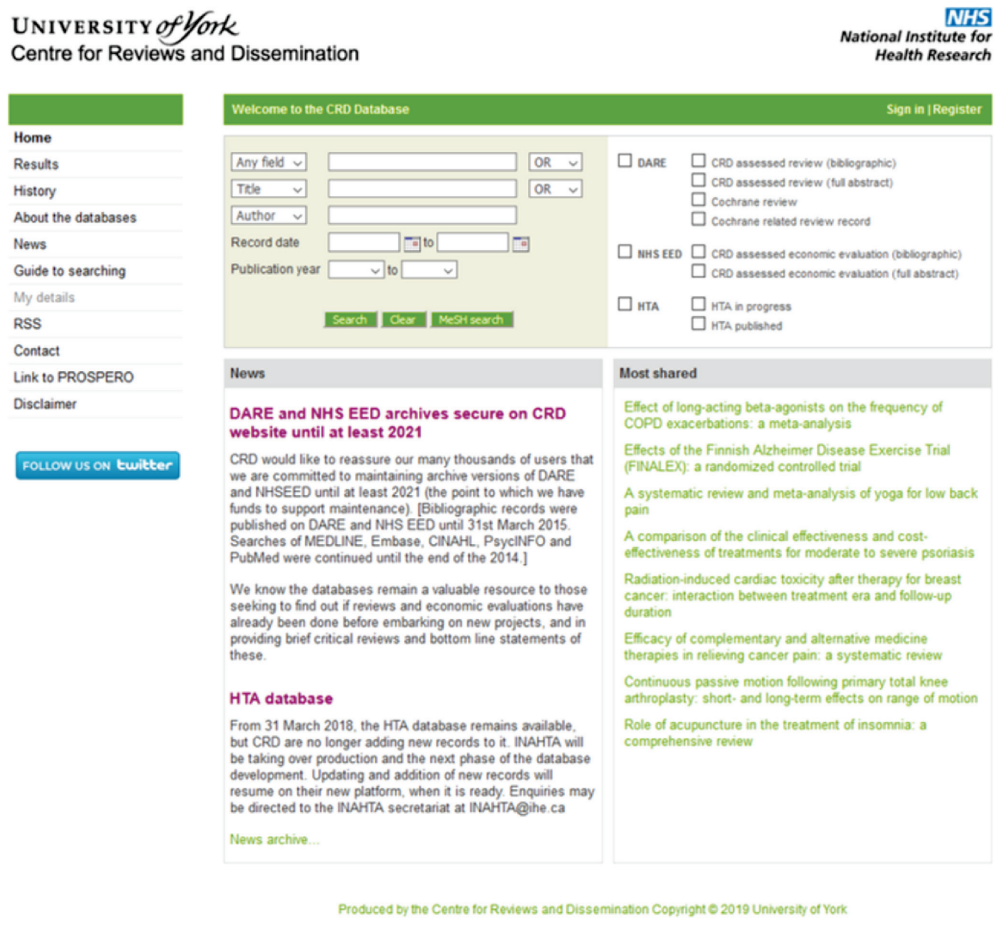


Fig. 2.6. Base de datos DARE.

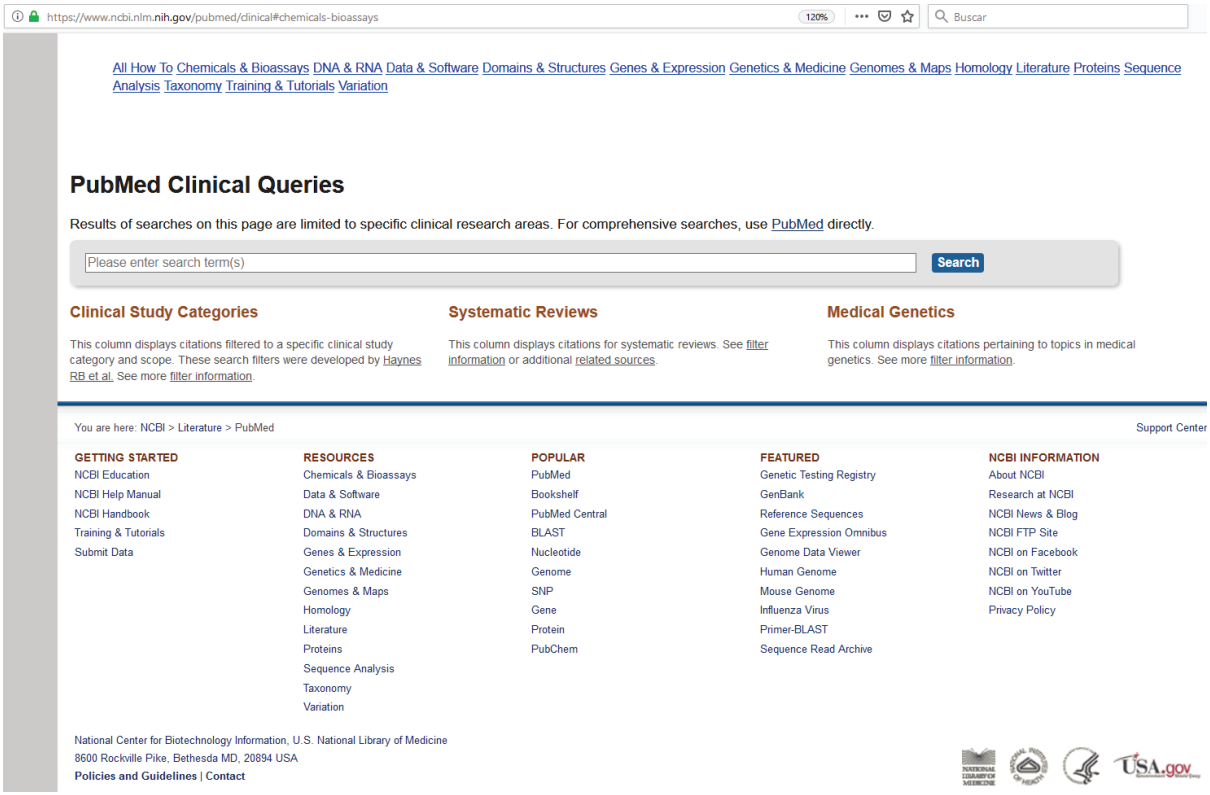


Fig. 2.7. Interfase de búsqueda de Clinical Queries de PubMed.

El Centro Cochrane Iberoamericano expone que la validez de un ensayo para ser incluido en una revisión sistemática debe enfatizar en la evaluación el riesgo de sesgo de sus resultados, teniendo en cuenta que estos podrían sobrestimar o subestimar el efecto de la intervención (Centro Cochrane Iberoamericano, 2011). Entre los sesgos más comunes que se encuentran en los ensayos clínicos están los de selección, realización, detección, desgaste y notificación que serán abordados en detalles en el capítulo 5.

La literatura describe las potencialidades y debilidades de múltiples herramientas para este fin, se han establecido por diferentes organizaciones e instituciones y se emplean en dependencia de la definición del tipo de estudio (CASPE; CEBM Toronto; Centro Cochrane Iberoamericano, 2011). Una de las más utilizadas son las hojas de trabajo creadas por el Centro de Medicina Basada en Evidencias de Oxford, que están disponibles para estudios de diagnóstico, de pronóstico, cualitativos, revisiones sistemáticas y, por supuesto, para ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Las hojas de trabajo para la evaluación crítica se dirigen precisamente a identificar estas debilidades. Consisten en plantillas con preguntas y opciones de respuesta para marcar, se agrupan en tres bloques que responden a los cuestionamientos:

- ¿Son válidos los resultados del ensayo?
- ¿Cuáles son los resultados?
- ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

Una transcripción de estas preguntas las traduce en validez interna, importancia de los resultados obtenidos y aplicabilidad de los resultados, respectivamente. La validez interna se refiere a que la información obtenida, a partir del diseño del estudio, sea confiable y objetiva. La importancia de los resultados tiene que ver con identificar los hallazgos más relevantes, cuán grande es el tamaño del efecto del tratamiento y cuán preciso es el estimador del efecto. En este aspecto resulta vital el conocimiento sobre estadística y la utilidad e interpretación de las diferentes medidas como los riesgos relativos y absolutos, los intervalos de confianza, entre otros. Por último, está la evaluación de la aplicabilidad, si los resultados son generalizables a la población, si se disponen de los recursos, medios y entrenamiento para el tratamiento y seguimiento, si se tomaron en cuenta todos los resultados de importancia clínica (efectos adversos y conflictos de intereses), si los beneficios justifican los costos y sobrepasan los daños potenciales para la población donde se pretende aplicar.

Estas tres etapas iniciales de la aplicación de la medicina basada en evidencias constituyen un elemento innovador para la búsqueda y evaluación de la literatura

científica aplicada al contexto clínico. La coincidencia histórica de su surgimiento en el contexto de las ciencias de la salud, con la alfabetización informacional en el contexto de las ciencias de la información, ponderan la importancia del uso eficiente de la información científica como un recurso esencial en la investigación. Los pasos básicos para la búsqueda de evidencias responden también a los principios de la alfabetización informacional definidos por la American Library Association en 1998 relacionados con acceso, evaluación y uso de la información.

El acceso parte de la definición de la necesidad de información y la localización de las fuentes de información que responden a esta, la evaluación concibe la organización y la valoración del contenido y el uso se refiere a la aplicación y comunicación de resultados por lo que ambos procesos tributan en igual medida a un uso óptimo de la información científica de salud.

Comunicación de resultados de un ensayo clínico: requisitos de calidad del informe a publicar

La publicación científica valida la investigación. Es la constancia verificable de los resultados y aportes de esta al desarrollo de la ciencia. Sin embargo, con frecuencia se desestima el valor de esta etapa de la investigación y se asume como una actividad opcional.

En muchas ocasiones los investigadores alegan que entre las causas de no publicar se encuentran la falta de planificación al no concebir la preparación del manuscrito y el proceso editorial en el cronograma de ejecución de la investigación y por consiguiente la falta de tiempo y financiamiento, la ausencia de políticas institucionales que impulsen el proceso, la prevalencia del interés personal sobre el social, la pobre orientación editorial, la escasa formación metodológica y falta de competencias para la redacción científica, entre otros. En sentido general, consideran que la formación para desarrollar la comunicación oral y escrita no es suficiente en la formación de pregrado por lo que se requiere explotar al máximo todas las opciones posibles en su preparación.

Tener la capacidad para ampliar y reestructurar el conocimiento adquirido y generar conocimiento nuevo es una condición para ser competente en la comunicación científica. Esto requiere, a su vez, tener las habilidades necesarias para plasmar ese nuevo conocimiento en forma oral y escrita y conocer los métodos y herramientas generales de la ciencia y los establecidos en cada área del conocimiento para lograr una publicación y así garantizar la continuidad de la ciencia.

La publicación de resultados de un ensayo clínico se considera no solo una obligación científica sino también un requisito ético. A diferencia de otro tipo de estudios se les exige como precondición para ser publicados, tener un registro previo en una base de datos pública antes de incluir al primer paciente de la investigación. Este requisito, concebido para garantizar la transparencia del estudio, será abordado en el capítulo 12.

La publicación de resultados de un ensayo clínico consiste en un informe escrito, publicado en una revista científica primaria aceptable y disponible para la comunidad científica, que debe contener información suficiente para evaluar las observaciones reportadas, repetir los experimentos y evaluar los procesos intelectuales.

Este se basa en la estructura y formato establecido para los artículos originales definido por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journals) o ICMJE, por sus siglas en inglés, en sus recomendaciones. Esta responde al típico sistema IMRYD (introducción, métodos, resultados y discusión) establecido por el American National Standards Institute en 1972 y ratificado en 1979 (ICMJE, 2017).

Cada una de las partes del artículo original debe transmitir un mensaje y este es el primer conocimiento básico que todo investigador debe tener. No es novedoso abordarlo en detalles, pues abunda en la literatura sobre metodología de la investigación y otras fuentes relacionadas con el tema. Sin embargo, sí resulta necesario para articular los puntos de contacto con las "Normas consolidadas de informes de ensayos clínicos" (Consolidated Standars of ReportingTrials), conocidas como Consort, que constituyen el tema esencial en este acápite.

La introducción debe describir el objeto a investigar, los métodos tienen que referirse a los procedimientos, técnicas y metodología empleados para llegar a los objetivos propuestos, los resultados describen todos los hallazgos relevantes de la investigación en correspondencia con los objetivos propuestos y la discusión devela la significación de los resultados. Para los ensayos clínicos el análisis de cada una de estas partes se enfoca en varios elementos que están debidamente normalizados a través del Consort.

El Consolidated Standars of ReportingTrials fue creado en 1996 por un grupo de ensayistas clínicos, estadísticos, epidemiólogos y editores biomédicos con la intención de normalizar el informe de los resultados de un ensayo clínico y garantizar que sea completo para comprender cómo fue diseñado, conducido, analizado e interpretado el ensayo. Se basa en una lista de chequeo que contiene todos los elementos que deben comunicarse, la que se actualiza periódicamente y se considera un instrumento flexible en continua evolución (Moher, Schulz y Altman, 2002).

La herramienta cuenta con 25 elementos agrupados en seis secciones que se corresponden básicamente con el sistema IMRYD, además de la sección para título y re-

sumen, y una para declarar otra información relevante. No es intención reproducir la lista de chequeo ya que esta está disponible en internet a través del sitio web de la declaración Consort (http://www.consort-statement.org) y de la red Equator (EnhancingtheQuality and Transparency of Health Research) (http://www.equator-network.org). El objetivo es exponer cómo los componentes de la lista van dando salida a los requisitos que exige cada sección de un artículo científico.

Un elemento distintivo para los ensayos clínicos, exigido por el Consort, se refiere a identificar la metodología experimental desde el título, dejando explícito qué tipo de ensayo clínico es, lo que resulta esencial para la futura identificación y localización del estudio. También indica el uso de otra herramienta para la elaboración del resumen, el Consort abstracts, considerada una de las extensiones del Consort que establece que el resumen sea estructurado y también esté de acuerdo con el sistema IMRYD.

Al respecto es importante destacar que el Consort tiene muchas otras extensiones para casos específicos como por ejemplo ensayos de no inferioridad (*Consort Non-Inferiority*), ensayos por conglomerados (*Consort Cluster*), ensayos con productos herbarios (*Consort Herbal*), entre otros disponibles en el sitio de la declaración.

Para la introducción el Consort explicita declarar antecedentes, objetivos e hipótesis. Para lograrlo se deben reflejar los antecedentes más relevantes para el problema de investigación, de lo general a lo particular y el estado actual del área del conocimiento donde se inserta el problema; su naturaleza, alcance y fundamentación.

La sección de métodos de un ensayo clínico debe contener una gran cantidad de información. La lista de chequeo comprende elementos sobre el diseño del estudio, los participantes, cómo y cuándo fueron administradas las intervenciones para cada grupo, cómo se midieron los resultados de las variables primarias y secundarias de respuesta, cuál es el tamaño de muestra y cómo se determinó. También debe reportarse sobre la aleatorización, cuál fue el método empleado para la generación de la secuencia y el mecanismo utilizado para implementarla, quién generó la secuencia de la asignación aleatoria, quién inscribió a los participantes y quién los asignó a cada intervención. Por último, el Consort demanda incluir la información sobre el enmascaramiento, los métodos estadísticos utilizados para la comparación de los grupos en cuanto a las variables primarias y secundarias y para los análisis intermedios, en caso que proceda.

Esta sección debe ser vasta en información sobre cómo y con qué se ha realizado la investigación de manera que sea suficiente para replicarla en caso necesario.

Los elementos requeridos en los resultados se agrupan en siete temas: flujo de participantes, reclutamiento, datos basales (características demográficas y clínicas de cada grupo), número de participantes, resultados y estimación, análisis auxiliares y eventos adversos. Sobre el flujo de participantes se recomienda graficar utilizando un diagrama y dejar explícito el número de participantes previsto y analizado en cada grupo respecto a las variables primarias, señalando las pérdidas y exclusiones. También debe describirse las fechas de reclutamiento y seguimiento y, en los casos en que se detiene el estudio, explicar las razones. Los resultados y la estimación del efecto y su precisión, debe reportarse para cada variable primaria y secundaria y cualquier otro análisis auxiliar realizado (análisis de subgrupos y análisis ajustados), además de los efectos adversos y no deseados en cada grupo.

Con la declaración de estos elementos, la sección de resultados señala el cumplimiento de los objetivos a través de una síntesis de la contribución de la investigación y la descripción de los hallazgos relevantes, sean positivos o negativos, para la hipótesis de la investigación.

Para la sección de discusión, el Consort exige declarar las limitaciones del estudio, revelando las fuentes de sesgos, la generalización o aplicabilidad (validez externa) de los hallazgos del estudio, y la interpretación de los resultados. Esta es la etapa del artículo donde se examinan, interpretan, evalúan y califican los resultados obtenidos para describir su significado, debe apoyarse en las relaciones entre los resultados propios y los referidos por otros autores (concordancia y discrepancias) y explicar las consecuencias y aplicaciones prácticas.

La sección denominada "Otra información" comprende otros tres importantes elementos. El primero se refiere a informar el código de registro y nombre del estudio como fue registrado, el segundo para declarar la fuente de acceso del protocolo si está disponible y el tercero para declarar las fuentes de financiamiento y de apoyo.

Sin dudas, la responsabilidad máxima sobre la publicación de los resultados de un ensayo clínico es, en primer lugar, de los investigadores que realizan la investigación. Más allá de la definición de las estrategias que deben implementarse por las partes involucradas y de las normativas y recomendaciones para garantizar una investigación y publicación transparente, resulta imprescindible una herramienta como el Consort.

Además de los aspectos anteriores es preciso no perder de vista otros elementos que son aplicables a cualquier publicación como son evitar el plagio, evitar la autoría fantasma, garantizar la integridad de los datos, respetar los derechos de autor, tener pensamiento crítico y responsabilidad para emitir criterios, proporcionar citas relevantes y con datos suficientes (actualizadas y originales) y citarlos de manera adecuada y completa de acuerdo con el estilo exigido por la revista a la que se envíe el manuscrito.

Bibliografía

Alfonso, F., Segovia, J., Heras, M. y Bermejo, J. (2006). Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. *Rev Esp Cardiol*, 59 (11). Disponible en: http://www.revespcardiol.org/es/publicacion-ensayos-clinicos-revistas-cientificas/articulo/13095794/

Arceo Díaz, J. L., Ornelas Aguirre, J. M. y Domínguez Salcido, S. (2010). *Manual de medicina basada en evidencias*. México: Editorial El Manual Moderno.

Asociación Médica Mundial (2013). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones biomédicas que involucran seres humanos. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/

Battisti, W., Wager, E., Baltzer, L., Bridges, D., Cairns, A. and Carswell, C. (2015). Good Publication Practice for communicating company-sponsored medical research: GPP3. *Ann Intern Med*, 163 (3), 461-464

BIREME/OPS/OMS (2017). Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS. Sao Paulo. Disponible en: http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm

Bojo Canales, C. *et al.* (2004). *Internet visible e invisible: búsqueda y selección de recursos de información en Ciencias de la Salud*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://repisalud.isciii.es/bitstream/20.500.12105/4987/14/Internetvisibleeinvisible_2004.pdf

Choudhry, N. K., Fletcher, R. H. and Soumerai, S. B. (2005). Systematic Review: The Relationship between Clinical Experience and Quality of Health Care. *Ann Intern Med*, 142:260-73. DOI: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00008

Cochrane, A. (1972). Efffectiveness and Efficiency: Random and reflections on health services. Royal Society of Medicine Press.

Committee on Publication Ethics (s.f.). Principios de transparencia y mejores prácticas en publicaciones académicas. Disponible en: https://publicationethics.org/resources/translated-resources/principios-de-transparencia-y-mejores-pr%C3%A1cticas-en-publicaciones

Cruz, A. (1992). En torno a los conceptos documento, fuente y recurso en la ciencia de la información. *Revista Ciencias de la Información*, 23(4).

DORA (2012). Declaración de San Francisco sobre la Evaluación de la Investigación. Disponible en: https://sfdora.org/read/es/

Delgado Rodríguez, M. (2001). Glossary on meta-analysis. *J Epidemiol Commun Health*, 55, 534-536.

Duke University Medical Center Library (s. f.). Introduction and Background to EBM. Disponible en: https://guides.mclibrary.duke.edu/ebmtutorial

Evidence Based Medicine Working Group (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Jama. (1992, 4 de November), 268(17), 2420.

Fei, L., Xinmei, G., Sheng, Z., Hongxi, X., Qiang, Ch., Xichun, H. (2017). Comparison of primary endpoints between publications, registries, and protocols of phase III cancer clinical trials. *Oncotarget*, 8(57), 97648-56.

Fernández, J. (1994). Enfoque objetivo y subjetivo del concepto información. *Revista Española de Documentación*, 17(3).

Fernández, M. M., Zayas, R. y Urra, P. (2008). Normas de competencias informacionales para el Sistema Nacional de Información en Salud. *ACIMED*, 17(4).

Garba, S., Ahmed, A., Mai, A. Makama, G. and Odigie, V. (2010). Proliferations of Scientific Medical Journals: A Burden or A Blessing. *OmanMed J*, 25(4): 311-314. DOI: 10.5001/omj.2010.89.

Goldacre, B., Drysdale, H., Powell-Smith, A. *et al.* (2016). The COMPareTrials Project. Disponible en: http://www.COMPare-trials.org

Gotzsche, P., Hrobjartsson, A., Johansen, H., Haahr, M., Altman, D. and Chan, A. (2006). Constraints on Publication Rights in Industry-Initiated Clinical Trials. JAMA: *Journal of the American Medical Association*, 295(14), 1645-1646.

Guerra, L. (1998). La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. En: *Investigación médica en medicina clínica: aspectos metodológicos*. Barcelona: Ediciones Doyma, pp. 253-258.

Haynes, R. B. (2002). What kind of evidence is it that Evidence-Based Medicine advocates want health care providers and consumers to pay attention to? *BMC Health Services Research*, 2(3).

Hernández, M. T. y Guerrero L. (1996). Conceptos y evolución histórica de la gerencia de información y la gerencia de recursos de información. *Ciencias de la Información*, 27(4).

Hwang, T. J., Carpenter, D., Lauffenburger, J. C., Wang, B., Franklin, J. M. and Kesselheim, A. S. (2016). Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results. *JAMA Intern Med*, 176(12), 1826-1833. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.6008

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (2018). Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Disponible en: http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf

Jones, C. W., Keil, L .G., Holland, W. C., Caughey, M. C., Platts Mills, T. F., Jones, M. *et al.* (2015). Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Medicine*, 13, 282. DOI: 10.1186/s12916-015-0520-3

Lolas, F. (2003). La ética de la publicación médica: entre la academia, el estado y la industria. *Rev Panam Salud Pública*, 14(1). Disponible en: https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2003.v14n1/1-2/es

Mayor Guerra, E. y Castillo Asensio, I. (2008). *Fuentes de información en las ciencias médicas*. Selección de lecturas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, p. 16.

Moher, D., Schulz, K.F., Altman, D. (2002). La Declaración Consort: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. *Rev Sanid Milit Mex*, 56(1), 23-82.

National Library of Medicine (2018). Medical Subject Headings: MeSH. Bethesda: U.S. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html

Nikolaos, M. (Ed.) (2012). Evidence Based Medicine – Closer to Patients or Scientists? Sitaras, Croacia: Intech.

Nunan, D. (2016). Evidence-Based Medicine: What is it and why does it matter? Disponible en: https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2016/05/Intro-EBM_June-2016.pdf

Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica (2016). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Ponjuán, G. (2004). *Gestión de la información: Dimensiones e implementación para el éxito organizacional*. Santa Fé: Ediciones Nuevo Paradigma.

Quick, J. (2001). Maintaining the integrity of the clinical evidence base. *Bull World Health*, 79(12) Disponible en: https://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862001001200002&lng=en&nrm=iso&tlng=en

Sackett, D. L., Rosenberg, M. C., Muir Gray, J. A., Haynes, R. B. and Scout, W. (1996). Evidence based medicine: What it is and what it isn´t. *BMJ*, 312, 71-72.

Scott, A., Rucklidge, J. J. and Mulder, R. T. (2015). Is Mandatory Prospective Trial Registration Working to Prevent Publication of Unregistered Trials and Selective Outcome Reporting? An Observational Study of Five Psychiatry Journals That Mandate Prospective Clinical Trial Registration. *PLoS ONE*, 10(8), e0133718. DOI: 10.1371/journal.pone.0133718

Silva Ayçaguer, L. C. (2016). Las editoriales científicas depredadoras: una plaga académica. *Rev Cubana Inform Cienc Sal*, 27(3). Disponible en: http://www.acimed.sld.cu/index.php/acimed/article/view/996/608

Suber, P. (2015). *Acceso Abierto*. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México.

Torres, A (2003). Los buscadores en internet. *Acimed*, 11(2).

SECCIÓN III. ENSAYOS CLÍNICOS. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador

Capítulo 3. Antecedentes en la evolución de los ensayos clínicos

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
María Amparo Pascual López

Ámbito internacional

Hasta hace algunos años, todos coincidían en que la investigación realizada en 1747 por el médico inglés James Lind, cirujano de la Armada Británica, para encontrar el mejor tratamiento para el escorbuto, principal problema médico de la Armada en ese entonces, fue el primer diseño de ensayos clínicos que se conocía. Este cirujano escogió a 12 marineros enfermos, que fueran lo más parecidos posible entre sí, los dividió en seis grupos de a dos y los fue tratando con diferentes alternativas: agua de mar, gotas de elixir de vitriol, sidra, vinagre, nuez moscada y limón/naranja. Finalmente, la mejor respuesta se obtuvo en el último grupo. Esto sirvió para modificar la política de alimentación en la Armada, aunque 50 años después.

Existen referencias a un estudio que parece ser el ensayo clínico más antiguo:

> […] En 1545, un cirujano del ejército francés, Ambroise Paré, debido a la falta de aceite creó su "propio remedio contra las heridas por armas de fuego", que hasta el momento se curaban con aceite hirviendo; para ello mezcló yema de huevo, trementina [resinas de árboles, coníferas] y aceite de rosas y lo aplicó a los soldados, más tarde apuntó: "me levanté muy temprano para visitarlos, con la esperanza de encontrar a aquellos a quienes había administrado un medicamento digestivo. Sintiendo un poco de dolor, sus heridas no habían crecido o inflamado y habían podido dormir durante la noche. Los otros a quienes yo había aplicado un aceite hirviendo en otros momentos, tuvieron fiebre con mucho dolor y protuberancias alrededor de sus heridas. Entonces yo determiné nunca otra vez quemar así tan cruelmente a los pobres heridos por arcabuz (Lazcano *et al.*, 2004).

Por su parte, Dermirdjian hace referencia a este remedio como: "[…] tópico hecho de cebollas pisadas, sugerido por una vieja mujer de campo y que aplicó a partes de heridas y quemaduras en un mismo soldado" (Dermirdjian, 2006).

Otros investigadores, entre ellos Navarro, plantean que el primer ensayo no fue ninguno de los dos anteriormente citados. Mucho antes, entre los años 167 y 164 de la era precristiana en los versillos iniciales del libro del profeta Daniel que recoge la tradición oral de hechos acaecidos, bajo el imperio caldeo de Nabucodonosor el Grande, el autor especifica claramente, que lo que se describirá más adelante es:

> […] el protocolo de lo que hoy se señalaría como un "ensayo piloto en voluntarios sanos, de diseño comparativo y dos vías de intervención higiénico-dietética con grupos paralelos, de diez días de duración". Y en el que como investigador principal intervino no un médico, sino el jefe de los eunucos del rey Nabucodonosor II de Babilonia, gran potencia científica de la época (Navarro, 2008).

Aunque en este caso no se puede hablar de un estudio, planificado, pues según cita Navarro:

> […] de una traducción española hecha a la Biblia de Jerusalén (Bilbao: Desclee de Brouwer, 1975), esto fue el resultado de la no aceptación de Daniel y tres jóvenes judíos más, prisioneros del Rey de Babilonia, Nabucodonosor, de no comer la comida que había este destinado para que ellos, y un grupo importantes de jóvenes fuertes y saludables, que después de tres años de entrenamiento y alimentación, pasarían a servirle en la corte.
>
> […] Cuenta la historia que Daniel le dijo a Ašpenaz, jefe de sus eunucos: "por favor, pon a prueba a tus siervos durante diez días: que nos den de comer legumbres y de beber agua; después puedes comparar nuestro aspecto con el de los jóvenes que comen los manjares del rey, y haced con tus siervos con arreglo a lo que hayas visto". Sigue narrando que el jefe aceptó la propuesta y al cabo de diez días "se vio que tenían mejor aspecto y estaban más rollizos que todos los jóvenes que comían los manjares del rey. Desde entonces el guarda retiró sus manjares y el vino que tenían que beber, y les dio legumbres" (Navarro, 2008).

Cuando se profundiza en el análisis de estos "experimentos", para tomar partido en estas disquisiciones sobre la historia del ensayo clínico, se puede plantear que en los tres casos, por lo remoto en el tiempo, se carece de información precisa sobre los elementos metodológicos aplicados a estas "investigaciones". Con la información disponible, no cabe duda que independientemente de la precedencia cronológica, lo realizado por Lind en 1747, resulta el estudio más completo, pues cumple con más elementos metodológicos (véase capítulo 5), sobre lo que es un ensayo clínico, ya que:

- Se puede plantear que lo realizado por Lind es un estudio planificado, elemento metodológico esencial de cualquier investigación.
- Los tres "experimentos" son comparados, pero solo en el de Lind y el realizado en Babilonia, la comparación es concurrente.

- Al parecer, según la literatura, los grupos de estudios, en el escorbuto, fueron metodológicamente mejor determinados que en los otros dos. Aunque en ninguno de los tres se habla del azar en la formación de los grupos.
- La variable principal de respuesta parece ser más objetiva en el estudio de Lind, ya que se trata de la curación de la enfermedad.
- El evaluador en el "estudio" de Babilonia, no fue un médico, mientras que Lind lo era.

Es válido entonces plantear que las experiencias anteriores al estudio de Lind pueden considerarse como antecedentes del primer ensayo clínico, como también pudiera serlo, el diseño de un experimento aleatorio propuesto por el médico belga Van Helmont, en 1662, para acabar con una disputa con los seguidores de Galeno, sobre la eficacia de la sangría para el tratamiento de enfermedades, al apuntar:

> […] déjenme llevar a un hospital, a un campo o a otra parte 200 o 500 enfermos afectados de fiebre o pleuresía y dividirlos en dos grupos y sortear a los que yo asistiré y a los que ustedes asistirán […]. Veremos enseguida cuantos decesos observamos cada uno de nosotros […] (Fernández Barrantes y Chavarría Quirós, 2012).

No cabe duda que el estudio que cumple con los mejores criterios metodológicos, a la luz actual, para que sea considerado el primer ensayo, fue el desarrollado por James Lind, para encontrar la mejor terapéutica para el tratamiento del escorbuto.

Ahora bien, teniendo en cuenta los elementos metodológicos que debe cumplir un ensayo clínico, actualmente denominados "pilares metodológicos" (véase capítulo 5), definidos así por especialistas del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos de Cuba y otros autores (Hernández, 2002; Laporte, 1996) se puede llegar a la conclusión: que el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado, del cual existe evidencias fue *Streptomycin Treatmet of Pulmonary Tuberculosis. A Medical Research Council Investigation*, realizado por Sir Austin Bradford Hill y su equipo conformado por 14 investigadores y presidido por el Dr. Marshal (Marchal *et al.*, 1948).

Este ensayo comenzó en 1946 con el objetivo de evaluar la estreptomicina en el tratamiento de la tuberculosis. Este antimicrobiano había sido descubierta por Waksman en 1944. El mismo se realizó en dos grupos: uno denominado *S-case*, al que se le administraba el medicamento, y el otro, denominado *C-case*, grupo control. Al primero se le administró dos gramos de estreptomicina diarios durante seis meses, reposo en cama y tratamiento estándar; al grupo control reposo en cama y tratamiento estándar.

Los resultados de este ensayo se publicaron en la *British Medical Journal* el 30 de octubre del 1948 y pasó a ser la estreptomicina la alternativa para el tratamiento de la tuberculosis (Marchal *et al.*, 1948). Se considera que fue la primera vez que un a producto médico se le realizaban requerimientos metodológicos que, posteriormente, alrededor de 40 años después, pasaron a ser exigencias reguladoras de diferentes agencias del medicamento en el mundo. Sin embargo, la metodología como tal del ensayo clínico no se hizo pública hasta el 1952 con la publicación de esta por Bradford Hill en la revista *New Ingland Journal of Medicine.*

Los años siguientes, a estos últimos hechos, las décadas de los años sesenta y setenta del siglo xx no fueron precisamente momentos en los que se llevaron a cabo muchos ensayos clínicos siguiendo la metodología ya conocida, algo comprensible similar a lo que sucede con los nuevos descubrimientos, demoran en aplicarse. Fueron tiempos en que se desarrollaron exigencias metodológicas, éticas y regulatorias (véase capítulos 4, 11 y 36). Se elaboraron y aprobaron las Enmiendas de medicamentos Kefauver-Harris, la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas, entre otras. Todo ello con el objetivo de lograr evaluación de calidad para nuevos medicamentos en humanos. A finales de la década de los años sesenta y principios de los años setenta, no se había logrado esto aún, según lo plateado por Temples: "Usted se horrorizaría ante los datos de los ensayos clínicos presentados a la agencia [Food and Drug Administration]. A menudo, no existía ningún protocolo. Casi nunca existía un plan estadístico. Los análisis secuenciales eran desconocidos. Era un mundo muy diferente" (Temples, 2005).

Esto fue mejorando durante los siguientes años. Surgió en 1978 la Sociedad para Ensayos Clínicos, la que con su trabajo propició mejoras en el diseño y análisis de los ensayos clínicos que se proponían y se realizaban, tanto patrocinados por los gobiernos como por la industria.

Agencias reguladoras de medicamentos como la Food and Drug Administration comenzaron a colaborar con comités asesores externos y con talleres realizados por la industria y de esa forma se desarrollaron casi 30 guías clínicas de diferentes clases de medicamentos, que describían en detalle los diseños de estudios y los datos esperados, necesarios para clases terapéuticas particulares, tales como medicamentos para la enfermedad de la úlcera, la depresión o la angina de pecho (White, 2008). Fue la época, de la década de los años 80, de la realización de ensayos clínicos de mejor calidad, con variables subrrogada o biomarcadores como variable principal de respuesta. Se consideró que había correspondencia con resultados clínicos de impacto en salud (disminución de enfermedad cardiaca o accidente cerebrovascular, menos infecciones oportunistas para pacientes con sida). De hecho, la Food and Drug Administation aprobó el primer medicamento con estatinas, por ejemplo, en 1987, basado en el objetivo de reducir el colesterol en la sangre.

Por el contrario, la década de los años noventa, se caracterizó por la realización de los megaensayos, con la inclusión de decenas de miles de pacientes. Se abogó por utilizar como variables principales de respuestas, no las subrrogada sino variables más duras, como, por ejemplo:

– Para evaluar un hipolipemiante, mayor cantidad de pacientes infartados, tanto en prevención primaria como secundaria o la mortalidad por esta cuasa, en vez de la reducción de las cifras de colesterol, por ejemplo, un megaensayo de este tipo fue el "MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial" desarrollado por el Heart Protection Study Collaborative Group. Fue un ensayo multicéntrico realizado en 69 hospitales del Reino Unido, con la inclusión de más de 20 000 pacientes, y la variable primaria de respuesta fue la mortalidad.
– La disminución de pacientes hipertensos complicados con un accidente vascular encefálico o la muerte, en vez de la reducción de las cifras sistólicas o diastólicas en una nueva droga hipotensora. Otro ejemplo de un ensayo de este tipo fue el "ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction" desarrollado por el Grupo Colaborativo ISSIS-4. Fue un ensayo multinacional donde participaron 1 086 hospitales de 31 países y se reclutaron 58 050 pacientes y como variable principal de respuesta fue la mortalidad, aunque no fue la única variable.

Es real que midiendo este tipo de variable se obtiene un mayor y mejor impacto en los diferentes indicadores de salud, pero es necesario para el desarrollo de este tipo de investigación, la realización de ensayos clínicos multinacionales, mayor duración del estudio y mayor costo. Por ende, los medicamentos demoraban más en llegar a la práctica clínica y tenía un mayor costo y por ello menor accesibilidad a los pacientes. Lo cual hizo que se reconsideran la utilización de este tipo de variables.

En los finales del siglo xx e inicios del xxi, se ha producido un mayor conocimiento de la ciencia genética y la capacidad de realizar análisis más matizados de los datos de los ensayos de drogas, incluidos los metanálisis. Se ha ayudado a impulsar el optimismo sobre el futuro de la medicina personalizada. El ensayo clínico aleatorizado a gran escala ha sido fundamental para demostrar la seguridad y eficacia de estos fármacos. Sin embargo, se predice que el futuro de la medicina apunta hacia el desarrollo de medicamentos y diagnósticos para tratar subgrupos de pacientes que pueden responder a un tratamiento, pero no a otro, debido a factores genéticos entre otros.

Se especula sobre el futuro de los ensayos aleatorios. Según John Bridges, profesor asistente de la Escuela de Salud Pública Johns Hopkins:

> El ensayo clínico aleatorio es una metodología excelente si se quiere comprender, en promedio, si un tratamiento es mejor que otro […] pero si pensamos en una distribución de resultados, ninguna persona en el sistema de salud es el promedio (White, 2008).

La metodología de los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y enmascarados enfrenta nuevos retos, no solo el de la medicina personalizada, sino la aplicación de todo el desarrollo tecnológico de la informática (uso de datos en tiempo real, historia clínica electrónica, entre otros) y los nuevos avances de la nanomedicina, todo lo cual es parte del desarrollo integral de la evolución de las ciencias médicas. Mientras esto sucede se continúa agregando conocimiento general a los perfiles de seguridad y eficacia/efectividad de medicamentos y terapias que se descubren o que ya existen en el mercado. Es poco probable que el ensayo clínico aleatorizado, en cualquiera de los casos, siga el camino de los animales de la prehistoria.

Ámbito nacional

La investigación clínica ha ocupado en Cuba un lugar importante dentro del desarrollo científico desde el siglo xix. Los aportes a la ciencia de la salud por sabios cubanos, han estado respaldado por métodos científicos tanto en el campo epidemiológico como en el clínico. Descubrimientos, hallazgos e ideas surgidas de la observación se apoyaron en la investigación y fueron divulgadas a la comunidad científica de la época. En la primera mitad del siglo xx, los llamados "padres" de la cardiología, la pediatría, entre otros, realizaron estudios que constituyeron verdaderos logros para su época y aparecieron en revistas prestigiosas de Cuba y de otros países.

Después del triunfo revolucionario, en 1959, se realiza un cambio profundo en la educación y en la salud pública. Toda una estrategia para elevar la educación, desde la alfabetización en 1961, la extensión de los niveles primarios y secundarios hasta los estudios superiores, van creando una masa crítica que puede asumir en la práctica, las ideas de un desarrollo científico-técnico en distintas ramas, en especial en las ciencias de la vida y la salud.

Este desarrollo científico en Cuba se inicia desde la década de los años sesenta. Se proyecta un centro científico que aborda diferentes disciplinas. El Centro Nacional de Investigaciones Científicas creado en 1965, fue el primero de su tipo y ha sido clave en el desarrollo científico del país y en la formación de científicos e investigadores que luego abrirían nuevos centros de primera línea.

En la mitad de esa década, en 1966, se crean los institutos de investigación en el Ministerio de Salud Pública. Surgen con tres objetivos fundamentales: brindar asistencia de la mejor calidad, docencia que genere un capital humano con alta calificación en las ciencias médicas y desarrollar investigaciones científicas básicas y aplicadas que den solución a los problemas más apremiantes en las principales especialidades de la salud.

El sistema de salud único, implantado a fines de la década de los años sesenta, permitió la elaboración del primer plan de salud para esta década basado en los principios de la salud pública socialista. El carácter integral de las acciones de salud, la accesibilidad a los servicios de salud, su gratuidad y universalidad, contribuyeron al inicio de una nueva etapa más ambiciosa en 1980. A partir del desarrollo alcanzado por los institutos de investigación en la década precedente y de la experiencia acumulada en la aplicación de nuevas tecnologías, se introducen y extienden en todo el país, las tecnologías más avanzadas a nivel internacional.

La investigación clínica hasta la década de los años ochenta, se caracterizaba por su carácter observacional. La situación de los ensayos clínicos en Cuba no distaba mucho de los países de la región en esa época. En su mayoría se realizaban en el ámbito académico y la experiencia era limitada, existía poca cultura de investigación clínica, la mayor parte de los estudios tenían carácter descriptivo. Los ensayos clínicos se asumían por algunas instituciones científicas en áreas terapéuticas limitadas, fundamentalmente en la oncología, la cardiología, gastroenterología y en reproducción.

Entre las décadas de los años setenta y ochenta, Cuba participó en varios estudios multicéntricos internacionales que tenían como objetivo incluir la mayor cantidad de pacientes para alcanzar la muestra requerida:

– En el área de oncohematología se participó en un grupo cooperativo que conducía ensayos clínicos controlados terapéuticos en leucemias y otras hemopatías graves liderado por Argentina con la participación de otros países de la región.
– En oncología, ensayos clínicos cooperativos coordinados por el Consejo de Ayuda Mutua y Económica de los antiguos países socialistas del este de Europa.
– En el área de reproducción el Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas participó en estudios a nivel internacional coordinados por la Organización Mundial de la Salud.

Como habitualmente ocurre en este tipo de estudio, ninguno fue diseñado por investigadores del país ni participaron en su diseño.

Una búsqueda realizada en PubMed, por los especialistas del Departamento de Información Científica del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos el 25 de septiembre de 2017, con la estrategia de búsqueda: *Clinical Trial* [*PublicationType*] *AND Cuba* [*Affiliation*]), arrojó un total de 311 registros referidos a ensayos clínicos cubanos en revistas extranjeras, de los cuales solo dos eran anteriores a 1990.

Por otra parte, en el marco del proyecto de identificación de ensayos clínicos a través de la búsqueda manual, que lidera la organización internacional Cochrane y en el cual ha participado Cuba, se identificaron un total de 27 artículos de ensayos clínicos en revistas cubanas anteriores a 1990, de los cuales 22 eran ensayos controlados y aleatorizados. Los resultados de la búsqueda manual están avalados por varias publicaciones cubanas (Cañedo, Arencibia, Perezleo, Conill y Araújo, 2004; Jiménez y Cañedo, 2003). A partir del listado obtenido en esa búsqueda se observa que en la etapa previa a la década de los años los noventa, solo un pequeño grupo de estudios están documentados en la literatura científica. La mayor parte de los diseños de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados fueron realizados por la industria y en menor cuantía por algunos institutos de investigación de salud.

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados en Cuba estuvieron marcados por el desarrollo de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica nacional surgida a inicio de la década de los años ochenta. En la década anterior la investigación biotecnológica se consolidó en países desarrollados y se impulsaron sus aplicaciones en animales, plantas y seres humanos, dentro de los cuales se destaca la obtención de fármacos a partir de un proceso biotecnológico (Sasson, 1998). La industria biotecnológica es un sector de la economía donde se generan productos con un alto valor agregado, basados en el conocimiento y el desarrollo de la ciencia.

Cuba se destaca por una industria biotecnológica que en su producción está enfocada hacia las necesidades de la población y las prioridades de salud (Núñez, Rojas, Campo y Castro, 2007). Surge como consecuencia de una política muy bien delineada de desarrollo científico técnico, iniciada a partir de la concepción de que el país tendría que ser "[…] un futuro de hombres de ciencias" y que dio lugar a una estrategia de desarrollo a partir de la década de los años ochenta.

Lage (2013) enfatiza el inicio de la industria biotecnológica en Cuba, en la década de los años ochenta, cuando aún estaba surgiendo en los países de mayor desarrollo. Se crea el Frente Biológico en 1981 y comienza un proceso de fundación de centros de investigación-producción. En enero de 1982 se inaugura un pequeño laboratorio con 30 científicos encargados de la producción de interferón y se envía un grupo a formarse en un laboratorio de primer nivel a escala internacional. En el Centro de Investigaciones Biológicas se obtuvo por primera vez en Cuba el interferón leucocitario, lo que dio inicio al desarrollo de la biotecnología cubana.

Se enfrenta el reto de producir un nuevo medicamento y al mismo tiempo establecer una dinámica de trabajo que,

además de lograr la obtención del primer producto biotecnológico en Cuba, se convirtiera en un nuevo paradigma para otros grupos de investigaciones en el país. Esta decisión marcó un hito esencial en el desarrollo de la Ciencia en Cuba (Limonta-Vidal, 2012: 2).

La obtención del primer anticuerpo monoclonal por el colectivo radicado en los laboratorios de investigación del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología que más tarde, a fines de la década de los años ochenta se consolidó como el Centro de Inmunología Molecular, la creación del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, la obtención de la vacuna de la meningitis B por el Instituto Finlay y una verdadera "explosión" de productos médico farmacéuticos y biotecnológicos, apoyado por un programa de inversiones de la biotecnología que dio lugar a nuevas instalaciones y centros, caracterizó los finales de la década de los años ochenta, con un desarrollo armónico de la investigación producción (Pascual, 2013).

El desarrollo de una industria y la generación de productos novedosos que debían ser validados para el registro sanitario, constituyó el motor impulsor del desarrollo de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados en el país. La industria asume la mayor parte de los estudios de este tipo en esa década y dentro de los ensayos clínicos diseñados y conducidos por la industria médico farmacéutica y biotecnológica a principios de la década de los años ochenta, el ensayos clínico aleatorizado a doble ciegas que evaluó el interferón alfa en colirio durante la epidemia de conjuntivitis hemorrágica en 1981 se destaca por ser el primer ensayo clínico aleatorizado a doble ciegas y multicéntrico realizado en Cuba, aunque limitado a la capital del país (Limonta, Alemañy, Peláez, López, Aguilera y Más, 1884).

Otro estudio controlado, aleatorizado, con carácter multicéntrico, a nivel nacional se inicia para evaluar el interferón alfa leucocitario natural en el cáncer del pulmón, coordinado por el Grupo de Investigación Clínica del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y el Grupo Nacional de Oncología.

En esa década se realizan un grupo de estudios clínicos, la mayor parte monocéntricos, para evaluar inmunomoduladores, hipolipemiantes y vacunas profilácticas, lo que permitió a inicios de la década de los años noventa, el registro sanitario de importantes medicamentos y vacunas obtenido por la incipiente y pujante industria.

En el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba se creó un grupo de trabajo que como sección de investigaciones clínicas, diseñó, ejecutó y concluyó un grupo de ensayos clínicos con productos biotecnológicos, como interferones alfa y gamma, factor de crecimiento epidérmico y trabajó de forma conjunta con el Grupo de Investigaciones Clínicas del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Al final de la década de los años ochenta, un número importante de productos de la industria biotecnológica y farmacéutica, aún requerían la evaluación clínica para el registro sanitario. Esta evaluación confrontaba limitaciones en el diseño y conducción de los estudios y al mismo tiempo con las regulaciones farmacéuticas que le permitiera al producto ser registrado con todo el rigor científico y ético que se necesitaba.

El ámbito regulatorio en esa etapa estaba en una situación precaria, por lo que los registros sanitarios de los nuevos medicamentos tenían un carácter más administrativo que científico. Dada esta situación y como parte de una estrategia del Ministerio de Salud Pública se decide la creación de una institución que asumiera la responsabilidad de la protección de la población en materia de medicamentos.

En 1989 el Registro Sanitario de Medicamentos sufre una transformación que redunda en un mayor rigor y exigencia, con una aproximación sucesiva a los estándares científicos internacionales. El 21 de abril de 1989, mediante la Resolución Ministerial No. 73 del Ministerio de Salud Pública se crea el Centro de Control Estatal de Calidad de Medicamentos. Esto inicia una etapa que da comienzo al cambio del panorama en cuanto a desarrollo, evaluación, registro sanitario, introducción y comercialización de los productos médico farmacéuticos.

A inicios de la década de los años noventa los centros de la industria médico farmacéutica y biotecnológica cubana disponían de un número elevado de productos novedosos e innovadores, con limitaciones para llevarlo hasta su comercialización e introducción en la práctica médica. Este desarrollo acelerado de la industria enfrentaba un marco regulatorio incipiente y no disponía de una infraestructura para el desarrollo de sus productos.

Desde 1991 quedó establecido por la Resolución No. 178 del Ministerio de Salud Pública la obligatoriedad de que los ensayos con humanos se autorizaran su inicio por el Centro de Control Estatal de Calidad de Medicamentos, teniendo en cuenta el movimiento y desarrollo de nuevos productos en el país.

Simultáneamente se creó la Comisión para el Desarrollo de Productos Priorizados, con el fin de impulsar y apoyar los procesos de química farmacéutica, evaluación preclínica (toxicológica-farmacológica) y clínica.

La Comisión Central de Productos Priorizados, en 1991, realizó un levantamiento en todos los centros de investigación del Polo Científico del Oeste y de otras procedencias, de todos los productos médicos farmacéuticos y biotecnológicos con posibilidad de ser registrado, comercializado y que confrontara dificultades en su desarrollo. Se conforma un grupo de trabajo con expertos en metodología

de investigación clínica para la caracterización y análisis de la evaluación clínica de los nuevos productos.

Como resultado de este análisis se encontró que un grupo de centros productores contaban con una carpeta de productos que requerían evaluación preclínica y clínica. Del total de 71 productos identificados por la Comisión Central de Productos Priorizados, en 43 de ellos los productores planteaban la necesidad de evaluación clínica, aunque una parte de los mismos no había completado los estudios indispensables para iniciar un ensayo clínico.

Las principales limitaciones que se encontraron en los ensayos clínicos de la totalidad de los productos en evaluación fueron:

- Algunos ensayos clínicos se habían iniciados sin haber concluido la preclínica o la química farmacéutica.
- En su mayoría se ejecutaban en una sola institución médica (monocéntricos) con largos períodos de inclusión de pacientes.
- Dificultades en el rigor científico y metodológico de su diseño y ejecución.
- No se aplicaban las Buenas Prácticas Clínicas ni el aseguramiento de calidad a los estudios clínicos.
- No se aseguraban aspectos éticos de la investigación.

Se evidenció que la evaluación clínica era el eslabón más débil, dado por:

- El desarrollo de la industria médico farmacéutica y biotecnológica.
- La complejidad de las regulaciones sanitarias para el registro de los productos en Cuba y en otros países a fin de ser comercializados.
- La velocidad requerida para culminar los estudios.

Se concluyó en la necesidad de contar con una institución especializada para la realización de la evaluación clínica de los productos que garantizara rigor científico, metodológico y éticos, cumplimiento con los requisitos regulatorios, calidad y eficiencia necesaria, para poder llevarlos a la práctica médica y poder comercializarlos dentro y fuera de Cuba.

La Comisión para el Desarrollo de Productos Priorizados con el fin de asegurar el proceso de evaluación de los nuevos fármacos, tomó la decisión de conformar una infraestructura para la evaluación de los productos, reforzó las existentes (Química Farmacéutica, Toxicología y Farmacología) y propuso a las autoridades la creación de una organización que diera un vuelco a la situación de los ensayos clínicos en el país.

Se solicitó al grupo de trabajo conformado por expertos en metodología de investigación clínica que elaboraran un proyecto para el diseño de una organización (institución), basado en la experiencia internacional adaptada a las condiciones y necesidades del país. Se realizó una amplia búsqueda bibliográfica del tema, entrevistas, revisión de documentos, intercambio con expertos nacionales e internacionales, autoridades de salud y de la industria farmacéutica y biotecnológica a fin de evaluar la necesidad, demanda y factibilidad para la creación de una organización propia de países desarrollados y sin precedentes en países del tercer mundo.

Se evaluó y consideró posible la creación de la institución por estas razones:

- Las condiciones existentes en Cuba favorecían este proyecto, aún en medio de la crisis económica.
- Por contar con un Sistema Nacional de Salud, una cobertura relativamente homogénea en todo el país, con nivel científico e infraestructura tecnológica de las especialidades alcanzada en la década de los años ochenta y una estructura de investigación básica y clínica.

La prioridad otorgada por las autoridades del país al desarrollo de la industria médico farmacéutica y biotecnológica, así como la voluntad política para asumir las decisiones que emanaban de esta prioridad, fueron factores que contribuyeron a la aprobación de la propuesta. Por otra parte, los requerimientos de este tipo de institución eran esencialmente de capital humano con una infraestructura tecnológica relativamente pequeña, por lo que la inversión inicial no era elevada. El reto estaba en la creación e implementación de esta organización, la formación del personal, sin antecedentes en el país, y apoyados en la experiencia internacional de países del primer mundo (Pascual, Jiménez, Fors, López, Rodríguez, Torres, *et al.*, 2010). Esto constituyó una experiencia única y sin antecedentes en Cuba, que surgió de la necesidad de contar con una estructura para la evaluación clínica de los productos (fármacos, biomoléculas, biomateriales, dispositivos y equipos médicos) que por su carácter priorizado requerían el registro sanitario para su aplicación en la práctica clínica.

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos se creó por Resolución No. 10/1992 del Ministerio de Salud Pública, a partir de la Resolución del Consejo de Ministros 627 del 30 de noviembre de 1991. Dentro de sus objetivos contemplaba la creación de una red nacional de coordinación a fin de llevar a cabo ensayos clínicos multicéntricos según las tendencias internacionales de esta actividad.

Con más de 25 años de experiencia y 150 ensayos clínicos realizados hasta el año 2018, ha contribuido con la evaluación clínica y registro sanitario de decenas de productos, su introducción y extensión de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas en la práctica médica a lo largo de todo el país. De igual forma ha contribuido a crear una cultura del ensayo clínico y a asegurar las normas de Buenas Prácticas Clínicas en el sistema de salud.

Bibliografía

American Chemical Society National Historic Chemical Landmarks (2005). Selman Waksman and Antibiotics. Disponible en: http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/selmanwaksman.html

Bartholomew, M. (2002). James Lind´s Treatise of the Scurvy (1753). *Postgraduate Medical Journal*, 78(925). Disponible en: https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/78/925/695.full.pdf

Cañedo, A., Araújo, J. A., Arencibia, R. y Gutiérrez, C. (2003). La Colaboración Cochrane en Cuba. La producción de informes sobre ensayos clínicos realizados en Cuba en las bases de datos Medline y el Web of Science. Acimed, 11(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1024-94352003000600005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Cañedo, A., Arencibia, R., Perezleo, L., Conill, C. y Araújo, J. A. (2004). La Colaboración Cochrane en Cuba. Producción de ensayos clínicos en Ibero América. *Acimed*. Disponible en: http://www. bvs.sld.cu/revistas/aci/vol12_2_04/aci03204.htm

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (1997). Estrategia de evaluación clínica de productos medico farmacéuticos y biotecnológicos priorizados: cinco años de experiencia (1992-1996). Polo Científico del Oeste.

Delgado García, G. (2009). Centenario del Ministerio de Salud Pública de Cuba (1909-2009). *Cuadernos de Historia de la Salud Pública*, 108. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/his/his_108/his02108.htm

Demirdjian, G. (2006). Historia de los ensayos clínicos aleatorizados. *Arch Arg Pediatr*, 104 (1).

Fernández Barrantes, C. y Chavarría Quirós, I. (2012). Investigación clínica de medicamentos: reseña histórica. Disponible en: www.colfar.com/archivo.php?file=BoletinCIMHSJDMayo2012.pdf

Hernández Rodríguez, A. (2002). Fundamento de los ensayos clínicos. En: Morón y Levi. *Farmacología General*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 44-54.

Hill, A. B. (1952). The clinical trial. *N Engl J Med*, 247(4), 113-119.

Jiménez, J., Oramas, J, y Cañedo, R. (2003). La Colaboración Cochrane en Cuba. La búsqueda manual de ensayos clínicos en la literatura médica cubana en el periodo 1999-2002. *Acimed*, 11(6). Disponible en: http://www. bvs.sld.cu/revistas/aci/vol11_6_03/aci03603.htm

Junod, S. (2007). *Statins: A Success Story Involving FDA*. Academia and Industry. FDLI Update, p. 41.

Lage, A. (2013). La Economía del Conocimiento y el Socialismo: Reflexiones a partir de la experiencia de la Biotecnología Cubana. La Habana: Editorial Academia, pp. 86-115.

Laporte, J. R. (1996). *Principios básicos de la investigación clínica*. Madrid. Editorial Doyma.

Lazcano Ponce, E., Salazar Martínez, E., Gutiérrez-Castrellón, P., Ángeles Llerenas, A., Hernández Garduño, A. y Viramontes, J. L. (2004). Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=s0036-36342004000600012&script=sci_arttext

Limonta, M., Alemañy, J., Peláez, O., López, P., Aguilera, A., Más, P., Pascual, M. A., Cascar, P. y Selman, E. (1984). Tratamiento local con interferón leucocitario alfa humano en la conjuntivitis hemorrágica epidémica. *Interferón y Biotecnología*, I, 23-28.

Limonta-Vidal, M. (2012). Historia exitosa de una visión de futuro: La Biotecnología Médica en Cuba. Disponible en: https://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=antecedentes&alias=803-limonta-m&Itemid=226

Marshal, G., Blacklock, J., Cameron, C. *et al.* (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A medical research council investigation. *Brit Med J*, Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2091872/pdf/brmedj03701-0007.pdf

Navarro F A. (2008). ¿Quién lo usó por vez primera? Ensayo clínico (II). *Panacea*, IX(27). Disponible en: https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n27_entremeses-navarro2.pdf

Navarro, F. A. (2008). ¿Quién lo usó por vez primera? Ensayo clínico (I). *Panacea*, IX(27). Disponible en: https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n27_entremeses-navarro.pdf

Núñez, L., Rojas, L., Campo, S. y Castro, J. A. (2007). Retos y Contradicciones de la Industria Biotecnológica Actual. *Biotecnología Aplicada*, 24, 276-282

Pascual, M. A. (2013). Los Ensayos Clínicos en Cuba: Impacto en la Biotecnología y en la Salud Pública. (Tesis de Maestría de Tendencias de la Biotecnología Contemporánea: Mención Ensayos Clínicos). Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y Universidad de la Habana.

Pascual, M. A., Jiménez, G., Fors, M., López, I., Rodríguez, O., Torres, A. *et al.* (2010). La organización de los ensayos clínicos en Cuba: Influencia en el desarrollo de los productos de la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica y en el Sistema de Salud de Cuba. Concurso Nacional Premio Anual de la Salud.

Sasson, A. (1998) *Biotechnologies in developing countries: present and future*. Series: future-oriented studies. Unesco.

Temple, R. (2005). How FDA Currently Makes Decisions on Clinical Studies. *Clinical Trials*, 2, 276.

White, S. (2008). FDA and Clinical Drug Trials: A Short History. En: Madhu, D. and Kerimani, F.(eds). *A Quick Guide to Clinical Trials*. Washington: Bioplan, Inc, pp. 25-55.

SECCIÓN IV. ESTÁNDARES PARA LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Sandra Álvarez Guerra
Coordinadora

Capítulo 4. Buenas Prácticas Clínicas

Sandra Álvarez Guerra

Antecedentes y generalidades

A nivel internacional se conocen múltiples antecedentes históricos que provocaron el surgimiento de normas que regularon el desarrollo de la investigación clínica en humanos. Muchos de estos provocaron la aparición de códigos y regulaciones sobre esta ciencia. Cabe ejemplificar la actitud poco ética de algunos médicos nazis con personas en los campos de concentración, que trajo como consecuencia, años más tarde, la creación de documentos históricos como el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki. El primero de estos documentos se ha convertido en el prototipo de otros códigos posteriores que se han redactado para asegurar que la investigación que requiera la utilización de seres humanos sea dirigida de una forma ética. Otros ejemplos importantes que marcaron la historia de la humanidad fue el mal uso de seres humanos en investigaciones que hicieron algunos médicos de Estados Unidos, acontecimientos que recibieron amplia difusión, dando lugar a la primera crisis moderna en la disciplina de la ética y a las primeras solicitudes de nueva ética de la investigación que acogiera los tres principios básicos: el respeto por las personas, conocido también como autonomía, la beneficencia y la justicia.

A estos sucesos se adiciona que durante las décadas de los años cincuenta y sesenta del siglo xx, existió un amplio proceso de crecimiento e innovación de la industria farmacéutica que provocó un marcaje en su desarrollo. Aparejado al desarrollo de esta importante industria, comenzó a detectarse que productos farmacéuticos comercializados en el mercado provocaban, cada vez más reacciones adversas graves, algunas de las cuales producían hasta la muerte en los pacientes que se les había administrado medicamentos novedosos, puestos en el mercado sin un adecuado y riguroso proceso de investigación clínica.

Algunos ejemplos de desastres, comentados por Laporte y Tognoni en 1997, que se detectaron y provocaron modificaciones legislativas importantes en muchos países, fueron:

- La epidemia de muertes entre adultos jóvenes asmáticos, atribuidas al uso excesivo de nebulizadores potentes (1961-1966).
- Las muertes por tromboembolismo, embolia pulmonar e infarto del miocardio provocado por el uso de contraceptivos y (1960-1961),
- La epidemia de focomelia provocada por la administración de talidomida (1961).

Los desastres que se vivieron en esos años generaron mayores exigencias por parte de las autoridades sanitarias de cada país, requiriendo que la investigación en humanos se realizara a través de pruebas más complejas, costosas y de larga duración, los denominados *ensayos clínicos*. Estos deben desarrollarse bajo requisitos bien rigurosos que aseguren la calidad y credibilidad de los resultados que se obtienen.

Surgimiento de las Buenas Prácticas Clínicas

Todo lo anterior hace que ocurran cambios en las leyes de cada país respecto a la investigación en humanos y da lugar al surgimiento de las Buenas Prácticas Clínicas. El nombre de Buenas Prácticas Clínicas está dado porque abarcan procedimientos diseñados con el fin de evitar errores y fraudes en la investigación clínica. Además de asegurar y proteger los derechos, integridad y confidencialidad de las personas que participan.

Este término fue introducido por la industria farmacéutica norteamericana para designar las normas que, a partir de 1977, había comenzado a publicar la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Las que referían en su contenido, las obligaciones de promotores, monitores, investigadores y comités éticos para la realización de investigaciones en humanos. Estas normas y otros documentos como las *Guías de los países Nórdicos* (1989), las *Directrices europeas* (1991), las *Recomendaciones para las Buenas Prácticas Clínicas de la Organización Mundial de la Salud* (1992), entre otras, hicieron posible que en 1996; la Junta Directiva de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), emitiera la *Guía E6: tripartita y armonizada para las Buenas Prácticas Clínicas*, documento que armoniza las Buenas Prácticas Clínicas de los países de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos y considera también las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud. Así provee una norma unificada, que facilita la aceptación mutua de datos clínicos por las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones.

En ella se describen las responsabilidades de todos los participantes en la realización de ensayos clínicos, incluidos investigadores, monitores, patrocinadores y el Comité de Ética de la Investigación. También abarca requisitos para el monitoreo, informe y archivo de documentos generados en el ensayo clínico e incorpora apéndices sobre los documentos esenciales y el manual del investigador.

Esta guía armonizada se modificó en el 2016, con un apéndice (R2) integrado, para fomentar la implementación de enfoques mejorados y más eficientes para el diseño, la realización, la supervisión, el registro y la presentación de

informes de los ensayos clínicos mientras se continúa asegurando la protección de los seres humanos y la fiabilidad de los resultados. Los aspectos vinculados con el uso de las tecnologías de la información en los ensayos clínicos también se han modificado mostrando nuevas alternativas encaminadas al uso de registros electrónicos destinados a aumentar la calidad y eficiencia de los ensayos clínicos.

En el ámbito regional, en 1999, en la Segunda Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARFH), se presentó el informe de expertos sobre Buenas Prácticas Clínicas; considerado un avance importante en el proceso de armonización en el abordaje del tema Buenas Prácticas Clínicas. Se estableció, además, el Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas, que consideró estas como una de las áreas prioritarias para la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (red PARF), manifestando interés en continuar trabajando hacia la unificación de criterios que favorecieran los procesos de armonización.

En el grupo regional de trabajo hubo una representación de Cuba, dentro de los miembros titulares, que fungió como coordinadora, la Dra. María Amparo Pascual López, directora en ese momento del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. El objetivo del grupo fue promover el desarrollo de las Buenas Prácticas Clínicas y proveer a la región de las Américas de guías unificadas relacionadas con el tema.

En este sentido la Organización Panamericana de la Salud, en conferencia organizada por la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, tomando como base los elementos referidos por la Conferencia Internacional de Armonización, editó, en el 2005, las *Buenas Prácticas Clínicas: documento de las Américas*, donde se establecen los requisitos para el trabajo de la región en este campo. Este instrumento puede ser adoptado por los diferentes países que la integran. Incluye un programa de vigilancia para su cumplimiento a cargo de las agencias reguladoras nacionales e implementadas mediante inspecciones a centros, instituciones o investigadores clínicos para verificar si los estudios se hacen observando estas prácticas y se cumplen con los requisitos de regulación. El programa está en concordancia con el énfasis que la Red pone en el fortalecimiento de las autoridades reguladoras nacionales de la región. En la actualidad, la Red ha logrado la inclusión de estas Buenas Prácticas Clínicas en el marco legal de regulación de varios países de las Américas.

En Cuba, las Buenas Prácticas Clínicas se comienzan a aplicar con el surgimiento de la autoridad reguladora cubana, Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), que en 1992 las edita por primera vez, en 1995 realiza una revisión y en el 1999, conjuntamente con la Comisión Nacional de Ensayos Clínicos, las actualiza, tomando como patrón la *Guía de la Conferencia Internacional de Armonización*, en el año 2000; se editó la última versión a través de la Resolución No. 165 del 2000. "Directrices de las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba", poniendo de manifiesto la necesidad de mantener estándares de calidad en el proceso de evaluación clínica de los productos durante su investigación y desarrollo, para garantizar calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Actualmente la agencia reguladora cubana trabaja también teniendo en cuenta los requisitos de las *Buenas prácticas clínicas: documento de las Américas*.

Como se puede apreciar las Buenas Prácticas Clínicas emergieron como parte del proceso de estandarización internacional de la regulación de productos farmacéuticos y la necesidad de fortalecer las normas éticas para la investigación con seres humanos. Su surgimiento se fundamenta en tres aspectos fundamentales, los elementos científicos, las justificaciones éticas y los razonamientos económicos. La primera, está dada por la necesidad de evitar errores y equivocaciones en el desarrollo de los nuevos medicamentos, evitar los fraudes y contar con medicamentos eficaces y seguros. La segunda va encaminada al aseguramiento del respeto y protección de los derechos de los participantes, así como en la necesidad de asegurar la validez de los datos para la población en general y la tercera es respaldada por la necesidad de asegurar la validez de los datos ante cualquier autoridad reguladora.

La Conferencia Internacional de Armonización define las Buenas Prácticas Clínicas como la "Norma Internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de seres humanos".

Tiene su base en 13 principios fundamentales, enfocados a garantizar la protección del sujeto en investigación y la confiablidad de los datos obtenidos:

- Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, los cuales son consistentes con las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes.
- Antes de iniciar un ensayo deben considerarse las inconveniencias y riesgos previsibles con relación al beneficio previsto para la persona en el ensayo, ya sea de forma individual, como en la sociedad.
- Los derechos, seguridad y bienestar de las personas que participan en el ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada y suficiente para respaldar el ensayo clínico propuesto.

- Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
- Un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo que haya recibido una opinión favorable/aprobación previa de un Comité de Ética de la Investigación Científica/Comité de Ética y Revisión (Actualmente Comité de Ética de la Investigación).
- El cuidado médico o estomatológico que reciben las personas y las decisiones a tomar que las afectan debe ser siempre responsabilidad de un médico/estomatólogo debidamente calificado.
- Cada persona implicada en la realización de un ensayo debe estar calificada, por educación, formación y experiencia para realizar su labor.
- Previamente a la participación de cada persona en el ensayo clínico se debe obtener un consentimiento informado, que será dado libremente por cada individuo.
- Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.
- Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a las personas, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores vigentes.
- Los productos en investigación deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las buenas prácticas de producción vigentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.
- Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

Las Buenas Prácticas Clínicas establecen, en su contenido, requisitos a cumplir por los diferentes participantes en un ensayo clínico. Es el caso del promotor, el investigador con su equipo de investigación y el Comité de Ética de la Investigación. También establece requisitos para la confección del protocolo de la investigación y para el manual de investigador, documento que compila toda la información relevante del producto en investigación. Instauran requerimientos para los documentos esenciales de un ensayo clínico, generados antes, durante o finalizado este. Estos documentos esenciales son los que individual o colectivamente permiten evaluar la realización del estudio y la calidad de los datos producidos. Por ello el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de las personas que participan en el ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

Los participantes en un ensayo clínico enfrentan desafíos para llevar a la práctica los conceptos teóricos de las Buenas Prácticas Clínicas. Por ello se requiere de una visión más amplia para con estos y con la ética de la investigación. Los dilemas y conflictos que se generan al tratar de articular la investigación clínica y la práctica médica diaria deben considerarse en la formación de los profesionales de la salud, para generar una cultura de integridad profesional y científica, que vele por la protección de los participantes en la investigación, el fortalecimiento de los principios éticos y faciliten el cumplimiento de los estándares de la investigación clínica.

Los países que aplican las Buenas Prácticas Clínicas están asegurando una credibilidad y veracidad en los resultados de los ensayos clínicos cuando sean presentados a las agencias reguladoras de otros países, debido a la aceptación y reconocimiento mutuo de las regulaciones, estándares, métodos y resultados de las investigaciones clínicas. Esto significa que mientras se apliquen se asegura que los resultados de los ensayos clínicos son confiables y no son cuestionables debido a que las Buenas Prácticas Clínicas fueron elaboradas de acuerdo con las exigencias de las agencias reguladoras más reconocidas por su rigurosidad para realizar ensayos clínicos, lo que contribuye a un aumento de la eficacia del proceso de investigación-desarrollo, pues se gana en costo, tiempo y calidad.

En este sentido es vital que la sociedad disponga de medicamentos eficaces y seguros, para lo que es necesario que durante todo el proceso de investigación-desarrollo se asegure el cumplimento de las buenas prácticas en todas las etapas.

Elementos distintivos en las Buenas Prácticas Clínicas cubanas

La búsqueda de la calidad y una actitud de avance hacia la mejora continua son factores que han propiciado un acentuado interés cuando se trata de realizar ensayos clínicos a nuevos productos en investigación, donde es insoslayable garantizar la calidad en la fase clínica.

Es por ello que las organizaciones que desarrollan ensayos clínicos, ya sean promotores o centros de investigación por contrato, deben emplear como principal herramienta regulatoria las Buenas Prácticas Clínicas, acompañada de las regulaciones vigentes aplicables al ensayo en cuestión. En el caso de Cuba existe la versión actual vigente de la Resolución 165. "Directrices de las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba", para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos.

Es importante destacar que entre la Guía E6 (R1) Tripartita y Armonizada para las Buenas Prácticas Clínicas, emitida por la Conferencia Internacional de Armonización en 1996, y las Buenas Prácticas Clínicas cubanas no hay diferencias cualitativas significativas en cuanto al conteni-

do. La principal diferencia está dada en el total de capítulos. La directriz cubana establece los requisitos que deben cumplir la institución y el investigador en dos capítulos separados, mientras que en la emitida por la Conferencia Internacional de Armonización se contemplan de manera conjunta.

Las Buenas Prácticas Clínicas cubanas están conformadas por nueve capítulos. Un primer capítulo destinado a la definición de los términos más importantes vinculados con el contenido de la normativa, de manera tal que le permita comprender e interpretar mejor el documento al lector. En un segundo capítulo se declaran los 13 principios que sustentan las bases de las Buenas Prácticas Clínicas.

Posteriormente se hace referencia en un capítulo tres a los requisitos a tener en cuenta respecto a las responsabilidades, composición, funciones, operaciones, procedimientos y documentos de trabajo de los comités de ética de la investigación, órganos independientes del ensayo, máximos exponentes de salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todas las personas participantes en la investigación.

El capítulo cuatro establece los requisitos a cumplir por el investigador y el equipo de investigación del sitio clínico. El primero, profesional con un rol muy importante dentro del ensayo como responsable del equipo donde se ejecuta el ensayo. Todos deben estar calificados por sus estudios, formación y experiencia para asumir la responsabilidad del correcto desarrollo del ensayo. Respecto a este requisito se requiere que avalen la calificación mediante la presentación de un *curriculum vitae* actualizado, como mínimo una vez al año y que exista evidencia de las capacitaciones recibidas, tales como cursos de superación en Buenas Prácticas Clínicas, reanimación cardiopulmonar y de perfeccionamiento en su profesión de base, por ejemplo, farmacia, laboratorio y anatomía patológica, vinculados a las exigencias del protocolo.

Otro de los requisitos establecidos está referido a que el investigador debe conocer y cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes y estar ampliamente familiarizado con el uso correcto del producto en investigación, tal como esté descrito en el protocolo y en el manual del investigador. En este sentido se requiere de un autoestudio sistemático del protocolo por parte del investigador, de su participación en talleres de unificación de criterios o de actualización, escenarios donde se discuten diversos temas vinculados con la investigación, contribuyendo a elevar la calidad de la misma.

Un elemento importante son los requisitos establecidos para contar con los recursos apropiados. Se define como recursos a los insumos médicos, no médicos y humanos necesarios. Es indispensable que el investigador disponga de tiempo suficiente para realizar el ensayo y completar los datos generados en el periodo establecido. Se recomienda que no esté participando en más de una investigación a la vez. Por otra parte, debe aportar un potencial de personas para el proceso de reclutamiento, este dato puede obtenerlo a partir de datos retrospectivos del manejo de ese tipo de paciente en la institución asistencial. También debe disponer de personal calificado y las facilidades necesarias para realizar el ensayo dentro del cronograma establecido, con seguridad y calidad. El personal debe conocer bien el protocolo, el producto en investigación y tener establecidos y firmados los deberes y funciones con el ensayo.

La asistencia médica a las personas es otro de los elementos donde las Buenas Prácticas Clínicas establecen requisitos. El investigador es el responsable de todas las decisiones médicas tomadas con la persona durante el ensayo. Las decisiones pueden estar vinculadas con eventos adversos, cambios en el protocolo, entre otros. También es trascendental que al culminar el ensayo se asegure que se dé una asistencia médica adecuada a la persona ante cualquier evento adverso.

La comunicación sistemática del investigador con el Comité de Ética de la Investigación es primordial. El investigador es el puente entre el promotor y el Comité de Ética de la Investigación en lo referido con el ensayo. La comunicación entre ambos se hace efectiva a partir de la solicitud escrita del investigador al Comité de Ética de la Investigación para la revisión desde el punto de vista ético y científico del protocolo y sus anexos. En este sentido el investigador debe suministrar al Comité de Ética de la Investigación una copia del protocolo y sus anexos. El formulario de consentimiento informado, el manual del investigador, los procedimientos de reclutamiento de las personas, los currículos del equipo de investigación propuesto y cualquier otra información adicional que el Comité de Ética de la Investigación solicite. Si durante la ejecución del ensayo se modifica alguna documentación el investigador debe entregar al Comité una copia actualizada para su revisión y aprobación. Los resultados de las aprobaciones son entregados al investigador y este debe archivarlos en el sitio y entregar copia al promotor o al centro de investigación por contrato, si procede. Es pertinente que al menos una vez al año el investigador emita informes del curso del ensayo al Comité de Ética de la Investigación. Este tiempo no es una obligatoriedad, si las condiciones así lo requieren debido, por ejemplo, a la presencia de eventos adversos graves, el tiempo del informe no deberá esperar al año, sino de manera inmediata.

La adherencia al protocolo es una responsabilidad del investigador y del equipo del sitio. Todos deben ejecutar el ensayo cumpliendo con lo establecido en el protocolo acordado con el promotor y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación y las autoridades reguladoras.

Para evidenciar que esto se cumple deben firmar el acuerdo de participación y un convenio o contrato.

El investigador no debe realizar cambios en el protocolo sin el conocimiento del promotor y sin la aprobación documentada del Comité de Ética de la Investigación, excepto cuando sea necesario evitar riesgos inmediatos a las personas o cuando el cambio implique solo aspectos logísticos, por ejemplo: cambios de monitores, número de teléfono o dirección.

Constituye otra responsabilidad del investigador la establecida sobre el producto de investigación mientras se encuentre en el sitio, asegurándose en todo momento de su uso correcto. El investigador puede asignar alguna o todas las responsabilidades sobre el producto en investigación a un farmacéutico. Dentro de estas responsabilidades está el registrar el envío del producto al sitio, la entrega y devolución por cada persona, el inventario de los productos y la devolución al promotor o disposición alternativa de los productos no utilizados.

También le incumben procedimientos vinculados con la correcta aleatorización y apertura de códigos, este último si se corresponde con un tipo de diseño establecido. Sin dejar de mencionar el proceso de obtención y documentación del consentimiento informado. Este debe quedar explícito en la historia clínica con evidencia de la aprobación por parte de la persona o su representante legal, si es requerido, del investigador y del testigo, mediante la firma y fecha del formulario.

Las Buenas Prácticas Clínicas cubanas establecen que el investigador debe asegurarse de la exactitud, integridad, legibilidad y plazo de entrega de los datos transmitidos al promotor a través de los cuadernos de recogida de datos y de todos los informes requeridos. Para lograr esto es necesario que el investigador desarrolle un trabajo planificado y sistemático en el ensayo, de manera que se evidencie trazabilidad de los datos, lo que se logra con una revisión desde el dato original hasta el que aparece en el cuaderno de recogida de datos. A modo de ejemplo, el dato de laboratorio emitido por primera vez por el equipo debe ser el mismo que se refleja en la historia clínica y el mismo que se recoge posteriormente en el cuaderno.

En el proceso de registro o escritura de los datos pueden existir errores, pero se hace necesario que las correcciones se realicen dejando visible el dato anterior, según se expone en el capítulo 13.

Otro requisito a tener en cuenta son los datos que revelan la seguridad del producto. Estos deben ser informados por el investigador, al promotor y al Comité de Ética de la Investigación, atendiendo a lo establecido en las regulaciones vigentes y en el protocolo, a través del reporte o notificación de los eventos adversos, ya sean graves o no, relacionados o no con el producto que se investiga, según se presenten.

Del mismo modo es preciso que el investigador tenga en cuenta los requisitos establecidos, por las Buenas Prácticas Clínicas, en lo referido con la detención o la finalización prematura del ensayo. En estos casos debe informar rápidamente a las personas y proporcionarles terapia y seguimiento apropiados, además de informar a las partes involucradas (Comité de Ética de la Investigación y promotor), según se declare en el protocolo.

En el capítulo quinto de las Buenas Prácticas Clínicas cubanas se enfatiza en los requisitos destinados a cumplir por la institución. Estos requisitos no difieren mucho de los expresados para cumplir por el investigador, partiendo de la base que ese investigador forma parte de la unidad asistencial y por ende se subordina a ella. No obstante, la agencia reguladora reconoce la importancia que para el buen curso de la investigación tiene la función de la institución, garantizando, entre otros requisitos a cumplir, que el investigador seleccionado esté calificado, asegurando los recursos apropiados en cuanto a tiempo, personal e insumos de la práctica médica habitual que se requieren para el ensayo.

En un sexto capítulo de las Buenas Prácticas Clínicas establecen, de manera más amplia y detallada, requisitos a cumplir por el promotor, definido como individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección o financiamiento de un ensayo clínico. Es el máximo responsable del producto de investigación, en todos sus procesos, que van desde la producción, empaque, etiquetado, codificación, información relacionada y eventos adversos. Así como de instaurar y mantener sistemas de aseguramiento y control de calidad para asegurar que los ensayos realizados y los datos, sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes. En este sentido es conveniente que se efectúen auditorías, que pueden ser internas o externas, pero siempre independientes del monitoreo sistemático.

Dentro de este capítulo se hace referencia a los centros de investigación por contrato, entidad en la que el promotor puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones afines con el ensayo a través de relaciones contractuales. Además, se establecen requisitos respecto al diseño del ensayo, al manejo y conservación de los documentos y datos que se generen, a la selección del investigador y a temas referidos con la indemnización a las personas y financiamiento, elementos que deben quedar reflejados de manera clara en el protocolo aprobado.

El séptimo capítulo declarado en las Buenas prácticas clínicas cubanas está destinado a mostrar los elementos a tener en cuenta para la confección de un protocolo de ensayo clínico. Es importante que en el protocolo quede descrita

una adecuada fundamentación de la investigación, desde el punto de vista ético y científico, del diseño, que estén claros los objetivos, que los procedimientos y evaluaciones estén bien detalladas. Al cumplir con los requisitos se logra contar con un protocolo con calidad (véase capítulo 9).

En el capítulo octavo las Buenas Prácticas Clínicas refieren requisitos a tener en cuenta para la confección del manual del investigador, documento que recopila los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación y que son relevantes para el estudio en sujetos humanos. Este documento es un soporte para el manejo clínico de las personas y tiene la función de suministrar a los investigadores y otros implicadas en el ensayo, información que facilite la comprensión de muchos aspectos establecidos en el protocolo. La confección del manual del investigador es responsabilidad del promotor o del centro de investigación por contrato, si se contrata esta función. Debe actualizarse siempre que se generen nuevos datos relevantes que enriquezcan la información del producto. Una vez que cambie por estos motivos su edición debe ser comunicada a todos los involucrados en el ensayo, entre los que se encuentra el investigador, su equipo y el Comité de Ética de la Investigación.

Un último capítulo de las Buenas Prácticas Clínicas, pero no menos importante, es el de "Documentos esenciales para la conducción de un ensayo clínico". Se establecen criterios para el archivo y conservación de la información que se genera antes, durante y al finalizar el ensayo, partiendo que son documentos esenciales, que individual y colectivamente permiten evaluar la realización del estudio y la calidad de los datos producidos. En Cuba los documentos del ensayo se archivan en los archivos del promotor o en el centro de investigación por contrato y en la institución. Una vez culminado el ensayo se recomienda se archiven en condiciones adecuadas de luz, temperatura y humedad, con niveles de acceso definidos y restringidos para su consulta. Al tener en cuenta estos criterios se garantiza entonces, que se preserve la documentación.

Buenas Prácticas Clínicas para las Américas

Una vez comentados los elementos distintivos contenidos en las Buenas Prácticas Clínicas cubana, es meritorio resaltar los propios de las Buenas Prácticas Clínicas para las Américas, que al surgir tomando como base las de la Conferencia Internacional de Armonización, en algunos casos, no difieren de la cubana, pero sí tiene sus particularidades que la hacen diferente. Se pueden citar, como ejemplo, la existencia de un capítulo destinado solamente a establecer requisitos para el consentimiento informado.

Constituyen otros aportes de estas Buenas Prácticas Clínicas, establecer en uno de sus anexos una guía operativa para la preparación del modelo de consentimiento informado, una guía para la autoevaluación de los comités de ética de la investigación y remitir a guías operacionales para perfeccionar el trabajo que realizan en las investigaciones biomédicas. Con estas acciones se refuerza el trabajo desde el punto de vista ético, transcendental en estas investigaciones.

Otro capítulo de las Buenas Prácticas Clínicas para las Américas que presenta un contenido diferente y que no se había tratado antes es el vinculado con los requisitos para contar con un programa de vigilancia del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas por parte de las autoridades reguladoras. Este programa tiene como objetivo central ejecutar inspecciones periódicas a los ensayos clínicos, velando por el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas por todas las partes involucradas. Por otra parte, expone en otro de sus anexos una guía para la realización de inspecciones a un investigador clínico.

Nuevos retos de la Guía E6 (R2) para las Buenas Prácticas Clínicas

El creciente costo y complejidad de los ensayos clínicos al transitar los años, aparejado al uso de las nuevas tecnologías, no consideradas años atrás, las múltiples ventajas generadas al trabajar con un enfoque de gestión de riesgos y la necesidad de incorporar aspectos carentes en las Buenas Prácticas Clínicas existentes en lo referente a los problemas detectados durante las inspecciones, trajo como consecuencia la modificación de la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización E6 (R1) declarada en 1996. Esto fue posible gracias a la nueva guía de la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas, la E6, con su apéndice (R2), puesta en vigor en noviembre del 2016. Esta normativa introduce nuevos retos que deben ser considerados por Cuba para el desarrollo de los nuevos ensayos clínicos a tono con las tendencias internacionales, algunos de estos cambios se comentan a continuación.

Un primer elemento modificado es el apartado correspondiente a las definiciones. El empleo de las nuevas tecnologías de la información han permitido la documentación fuente en formato electrónico, este procedimiento requiere, en algunos casos, de copias que deben ser verificadas asegurando y certificando que son fieles reflejos del dato fuente. Es por ello que dentro de las definiciones del apéndice (R2) de la E6, se introduce el concepto "Copia Certificada". La copia (electrónica o en papel) que ha sido verificada (mediante firma y fecha manuscrita) o que ha sido generada por un proceso validado que produce una copia exacta (en contenido y en atributos) del original.

Se incluye, además, la definición de *validación de un sistema informatizado*, proceso que permite establecer y documentar que los requerimientos del sistema se cumplen de manera adecuada. Con la validación se debe asegurar la precisión, fiabilidad y rendimiento previsto, desde el diseño hasta su puesta en marcha o durante la transición de un sistema a otro.

En la definición del plan de monitorización (desarrollado en el capítulo 21, acápite "Plan de monitoreo") documento que recoge y describe los métodos, las responsabilidades y requerimientos para realizar la monitorización del ensayo se incorpora y modifica el informe de monitoreo, incluyendo los resultados de la monitorización centralizada.

Otro de los apartados que modifica su redacción para hacerla más amplia es la referida a los principios de las Buenas Prácticas Clínicas. La nueva versión incluye la documentación en soporte electrónico, en el principio referido a la gestión de la información de un ensayo clínico.

El apartado que refleja los requisitos a cumplir por el investigador, incluye ahora la responsabilidad sobre los cambios en los datos fuente en formato digital y que estos sean trazables, permitan ver la entrada inicial e incorporar el motivo de su cambio, para mantener los documentos fuente, de forma adecuada y precisa. También incorpora el compromiso de, cuando sea necesario, delegar tareas del ensayo a un tercero, supervisarlo y asegurarse que esté cualificado para desempeñarlas e implementar procedimientos que aseguren la integridad de las tareas y datos que se generen. A modo de ejemplo, si se necesita realizar algún examen descrito en el protocolo de manera coyuntural o porque no exista en el sitio el equipo para realizar la determinación; es preciso que el investigador antes de delegar la tarea visite las instalaciones del tercero, haga una evaluación de la técnica que se ejecutará, verifique que el equipo funciona adecuadamente, que está apto para su uso, que existen evidencias documentales, que ha sido verificado que el personal que lo utiliza está cualificado para ello y que existen procedimientos documentados de cómo realizar el proceso. Una vez asignada la tarea el investigador debe asegurarse que la realización del proceso esté de acuerdo con los procedimientos descritos.

En las responsabilidades del promotor se incluye un apartado dedicado a la gestión de la calidad. Se plantea que debe implementar un Sistema de Gestión de la Calidad que abarque todo el ciclo de vida del ensayo clínico, desde su diseño hasta su informe y archivo definitivo, siempre manteniendo en el centro del foco la protección de las personas y fiabilidad de los resultados. Los métodos a utilizar para asegurar y controlar la calidad del ensayo clínico deben ser proporcionales a los riesgos inherentes al estudio y a la importancia de la información recogida. Hasta el momento, las Buenas Prácticas Clínicas destinaban su atención principal a garantizar la calidad de los datos, pero ahora se habla del término sistema de gestión, donde todas las actividades del ensayo deben ser coordinadas y se debe cumplir el ciclo de la calidad, planificar, hacer, verificar y actuar. Para ello el promotor debe asegurar que todos los aspectos del estudio sean operacionalmente factibles y evitar complejidades innecesarias. Que los protocolos, cuadernos de recogida de datos y otros, sean claros, concisos y consistentes.

Se introduce al presente el enfoque basado en riesgos, que conlleva a que se identifique cada proceso o subproceso, desde la confección del protocolo hasta el informe final. En cada uno, además, se deben identificar los puntos críticos donde pueden existir riesgos enfocados a la protección de las personas y la integridad de los datos, sobre los que se hace necesario establecer un sistema de acciones para evitar su ocurrencia.

Para lograr un verdadero trabajo con enfoque de riesgo es preciso identificarlos adecuadamente. El apéndice (R2) recomienda utilizar dos criterios: el primero consiste en identificar riesgos derivados de las instalaciones, personal, terceros a los que se han subcontratado actividades, sistemas informáticos utilizados y procedimientos de trabajo y el segundo específico del ensayo, atribuible a los riesgos derivados del diseño del estudio, del producto en investigación, entre otros posibles. Este ejercicio puede hacerse usando la técnica de "tormenta de ideas", donde participan los vinculados con el proceso. Una vez identificados los riesgos se impone "evaluar el riesgo", para lo que se deben determinar tres elementos: la probabilidad que el riesgo ocurra, el impacto que el problema derivado del riesgo puede tener en la protección de las personas o en la integridad de los datos y la detección del problema. La evaluación de estos elementos tiene un componente subjetivo, pues depende de la percepción de los evaluadores, de cuán expertos sean en el dominio del proceso y del protocolo. Se sugiere utilizar una escala para evaluar cada elemento, que puede estar dada por los criterios: "alto, medio y bajo".

Para esclarecer lo anterior se puede citar un ejemplo: se realizará un ensayo en una institución alejada de la ciudad. Al analizar los riesgos, uno pudiera estar derivado de la instalación, que está alejada y se dificulta el acceso de los pacientes para ser evaluados, incluidos y tratados. En este caso el riesgo es no contar con pacientes a incluir. Este riesgo tiene una probabilidad de ocurrencia alta, su impacto sobre la protección de los pacientes pudiera ser catalogado como alta y la detección de este problema puede ser media. Se deriva entonces de este análisis, un plan acción enfocado a garantizar los medios para el traslado efectivo de los pacientes en el ensayo. Para el "control de los riesgos" el promotor debe estudiar las acciones a tomar para mitigar los riesgos que requieren de reducción o que

son inaceptables, dados por un establecimiento inicial de los límites de tolerancia del riesgo considerado. Algunas acciones a tomar pueden ser acuerdos adicionales entre las partes, modificaciones en el protocolo, incorporación de aspectos en el plan de monitorización, actividades de formación, entre otras.

El trabajo con los riesgos va más allá de su identificación y tratamiento. En un Sistema de Gestión de Calidad se hace necesaria la "comunicación de los riesgos". Por eso toda actividad debe quedar documentada. Debe existir un plan de comunicación que permita revisar los riesgos de forma ágil durante el desarrollo del ensayo. Es importante la "revisión de los riesgos", el promotor debe revisar de forma periódica las acciones adoptadas y evaluar su eficacia, teniendo en cuenta el conocimiento y la experiencia que se va adquiriendo durante el curso del ensayo. También constituye responsabilidad del promotor la "información de los riesgos" para esto debe realizar un informe del sistema de calidad implementado en el que resuma las desviaciones encontradas respecto a los valores de referencia establecidos inicialmente.

En el proceso de monitoreo de un ensayo clínico se incorpora igualmente, el enfoque basado en riesgos. Este enfoque debe ser flexible y tiene como objetivo mejorar la eficacia y eficiencia de esta actividad. Para ello se debe considerar la combinación del monitoreo presencial y del centralizado, documentando siempre, en el plan de monitorización, la estrategia a seguir, las responsabilidades, los métodos y las herramientas a utilizar. El plan debe tener un enfoque basado en riesgos, incluir la lista de procedimientos aplicables, el detalle de los procesos y los datos considerados como críticos, haciendo especial énfasis en los aspectos no rutinarios del ensayo o que requieren de una formación adicional.

Un vez concluido el monitoreo los resultados deben quedar reflejados de manera detallada en el informe de monitorización, en los plazos establecidos para su revisión y seguimiento por parte del promotor, declarando todos los incumplimientos de manera que se pueda evaluar el grado de cumplimiento del monitoreo efectuado respecto al plan de monitoreo aprobado. Si en el monitoreo hay hallazgos de incumplimientos significativos es responsabilidad del promotor realizar un análisis de las causas que derive en acciones correctivas y preventivas. Por otra parte, el promotor debe informar a las autoridades regulatorias del incumplimiento grave, si este fuera un requisito legal o regulatorio.

El apéndice (R2) se declara explícitamente que en los casos donde el promotor contrate a un centro de investigación por contrato, el promotor debe garantizar la supervisión de las funciones pactadas. Del mismo modo establece que las funciones deben estar en un documento aprobado.

Respecto a los sistemas informáticos se establece la necesidad de trabajar por procedimientos documentados para la configuración, instalación y uso del sistema. Los procedimientos documentados también deben cubrir y describir procesos de validación, realización de pruebas de comprobación de funcionamiento, gestión de datos, mantenimiento, medidas de seguridad, control de cambios, copias de seguridad, plan de recuperación y de contingencia del sistema. Deben quedar por escrito las responsabilidades del investigador y del promotor respecto al sistema informático y ambos recibir formación en el uso de estos sistemas. También se adicionan requisitos referidos al aseguramiento de la integridad de los datos, metadatos y al manejo de las copias certificadas de datos fuente.

Acerca de los documentos esenciales y documentos fuente, en el apéndice (R2) de la E6 se establece como requisito establecer un registro de los documentos esenciales y otros que incluya su localización, tanto en el promotor como en el investigador o centro. Por otra parte, el proceso de archivo debe permitir la identificación de los documentos, la búsqueda y la recuperación. En relación a los documentos fuente se requiere que sean atribuibles, legibles, actualizados, originales y precisos. La nueva versión incluye como otra propiedad que los documentos fuente estén completos.

Se establece, también, que el promotor es el responsable de asegurar que el investigador tenga el control y el acceso sobre los cuadernos de recogida de datos, pero en ningún caso el promotor tendrá el control exclusivo. Si fueran a utilizarse copias de documentos fuente, estas deben seguir los requerimientos para ser copias certificadas. Ejemplo de ello puede ser cuando se utilicen historias clínicas electrónicas a las que el monitor no puede tener acceso a través de un perfil de usuario con el rol de monitor y se necesita imprimirlas para poder hacer la revisión. La solución está en hacer una copia certificada de la historia clínica del paciente.

En el caso de Cuba muchos promotores contratan al Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, que tiene establecido un Sistema de Gestión de la Calidad y cumple con los requisitos de las Buenas Prácticas Clínicas y de la norma ISO 9001. Tiene un sistema documental, que muestra evidencias del trabajo con un enfoque basado en riesgos en sus procesos y los servicios se ejecutan a través de la firma de acuerdos contractuales con los promotores, donde quedan explícitas las funciones. En el caso del monitoreo basado en riesgos no está implementado totalmente, predomina el monitoreo presencial. Se trabaja en la introducción de la historia clínica digital y en el perfeccionamiento de los sistemas para el uso los cuadernos de recogida de datos electrónicos.

Sistema de Gestión de la Calidad para el ensayo clínico, su importancia y complemento con las Buenas Prácticas Clínicas

En el ámbito de la gestión existen diferentes definiciones de calidad, su contenido está en función del área que se trabaja y de la experiencia trasmitida por Deming, Juran, Crosby, Conway, Feigenbaum, Ishikawa y Donabedian quienes han destinado gran parte de su vida al estudio de esta ciencia.

La calidad es un término representativo de servicios o productos excelentes que satisfacen las expectativas de los clientes. La búsqueda del éxito en la calidad se ha convertido en punto de interés para la administración de las diferentes empresas, constituyendo un elemento de importancia en la decisión del cliente para la selección de un servicio o producto, siendo entonces la vía para alcanzar el éxito organizacional y el crecimiento hacia mercados nacionales e internacionales.

Un Sistema de Gestión de la Calidad es una estructura operacional de trabajo que puede ser aplicado a cualquier organización. La norma ISO 9000:2015 lo define como un "sistema para dirigir y controlar una organización respecto a la calidad".

La introducción de un Sistema de Gestión de la Calidad representa un proceso amplio y bien planificado, abarca términos como la planificación del servicio, los objetivos de calidad, la política de calidad orientada a satisfacer las expectativas de los clientes y al compromiso con los objetivos; el mapa de procesos que representa los flujos de información y las interrelaciones de los diferentes procesos de la organización, los proveedores, la medición de la satisfacción de los clientes internos y externos; además de la definición de indicadores para medir la eficacia de los procesos y de herramientas para lograr un trabajo enfocado a la mejora continua de la calidad, entre otros.

Los modelos de gestión basados en procesos han sido probados por las organizaciones mostrando evidencias marcadas de su factibilidad. Entre los modelos de gestión basados en procesos se destacan: el modelo de la Fundación Europea para la Gestión de la Calidad, el de la Junta de Acreditación de Organizaciones de Salud y el de la Norma ISO 9001.

Este último permite que organizaciones de cualquier tipo o tamaño implementen y certifiquen su Sistema de Gestión de la Calidad garantizando la dirección y control efectivo en lo relativo a la calidad, estimulando a realizar un análisis de los requerimientos de los clientes, a definir los procesos necesarios para mantener un producto o servicio aceptable, controlarlos y perfeccionarlos generando eficiencia del servicio brindado. Está demostrado que ofrece mejora interna en los procesos, incrementa la rentabilidad de la actividad, disminuye el gasto material, acorta el tiempo de realización de los procesos y disminuye los costos; elementos que no se alcanzan solo con la aplicación de las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

El surgimiento del modelo de las normas de la familia ISO 9000 tuvo lugar a principios de la década de los años setenta cuando las organizaciones se vieron sujetas a la necesidad de satisfacer los requisitos de múltiples programas de gestión de la calidad, unido a la necesidad de nuevos mercados, la lucha constante por la calidad y la satisfacción de los clientes. Como consecuencia varios países establecieron normas nacionales armonizadas para el Sistema de Gestión de la Calidad y por la amplia difusión que estos sistemas estaban adquiriendo se dio la necesidad de establecer una norma internacional. A tales efectos en 1979 se constituyó dentro de la Organización Internacional de Normalización más conocida, por sus siglas en inglés, ISO, el Comité Técnico No. 176 "Gestión de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad", emitiendo la primera versión de las normas ISO 9000 publicada en 1987.

En 1990 este Comité elaboró un plan estratégico para su programa de revisión que simplificó la anterior familia de normas ISO 9000, quedando la ISO 9000 "Sistemas de Gestión de la calidad-Fundamentos y vocabulario", la ISO 9001 "Sistemas de Gestión de la calidad. Requisitos" y la ISO 9004, en la actualidad "Gestión de la calidad. Calidad de una organización. Orientación para lograr el éxito sostenido". Estas normas se complementan con la ISO 19011 "Directrices para la auditoría de los sistemas de gestión". Cabe mencionar que aproximadamente cada cinco años, las normas son revisadas, generándose una versión actualizada.

La familia ISO 9000 es un conjunto de normas genéricas, la aplicación de la ISO 9001 permite el establecimiento y certificación de un Sistema de Gestión de la Calidad en organizaciones de cualquier tipo y tamaño, por lo que su uso en las organizaciones coordinadoras de ensayos clínicos es totalmente factible y está justificado por la necesidad de dar mayor coherencia y eficacia a la gestión de la organización. Con ellas se consigue unificar la terminología y las mejores prácticas en el ámbito de la gestión de la calidad como resultado de su evolución.

En las ISO 9000 la gestión de la calidad se sustenta en ocho principios consistentes con: el enfoque al cliente, el liderazgo, la participación del personal, el enfoque de procesos, el enfoque de sistemas, la mejora continua, la toma de decisiones basada en hechos y las relaciones mutuamente beneficiosas con los proveedores.

En el campo de los ensayos clínicos se ha exigido por las agencias reguladoras de los diferentes países el empleo de las Buenas Prácticas Clínicas como estándar para ga-

rantizar la calidad. La aplicación de la norma ISO 9001 no constituye una obligación para este ámbito, sino una decisión de las organizaciones que tengan como propósito elevar, avalar o mostrar la calidad de su trabajo. No obstante, las organizaciones que dan ese servicio no logran, en muchas ocasiones, una total satisfacción de los clientes, al no gestionar sus procesos de manera sistémica, descuidar el trabajo con los proveedores, no accionar eficazmente sobre las deficiencias y su prevención, no tener enfoque a la mejora continua, y el desconocimiento de las necesidades y expectativas de los clientes. Estos aspectos deben considerarse cuando se aspira a estadios superiores de calidad, haciendo más competitivas y eficientes a las organizaciones que desarrollan los ensayos clínicos.

Los Sistema de Gestión de la Calidad representan un modo de encaminarse a la excelencia, permiten adaptarse rápidamente a los cambios constantes sin miedos, aprender de los errores y asumir nuevos desafíos, reorientar la gestión del recurso humano hacia los objetivos de la institución, ser competitivo en las áreas de desarrollo, traspasar la era del "Yo" e ingresar en la dimensión del "Nosotros", lograr la armonía a través de la cooperación y el entendimiento de cada uno de los integrantes favoreciendo el camino al éxito.

La investigación clínica invita a nuevos planteamientos en la gestión de calidad en la salud. Los requisitos legales y reglamentarios obligan a recopilar información para elevar la calidad más allá del cumplimiento normativo. La incorporación de metodologías suficientemente probadas en otros ámbitos como los mapas de procesos, los indicadores de calidad y las relaciones con los proveedores abren nuevas perspectivas en el sector.

Un Sistema de Gestión de la Calidad genera el aumento de la satisfacción, la confianza, la responsabilidad de las personas, el compromiso, mejora la comunicación y la toma de decisiones. Estos beneficios hacen a la organización más rentable por tener clientes más satisfechos y personas más comprometidas.

La calidad en una entidad que realiza ensayos clínicos es consecuencia de dos elementos fundamentales: el primero es la organización de la institución, es decir, la tecnología, los medios de producción, las instalaciones, los métodos de trabajo o los sistemas de información, y el segundo, los recursos humanos. Los recursos humanos son los que hacen funcionar las tecnologías y los medios de producción y sin ellos los mejores y más modernos sistemas de trabajo son absolutamente inoperantes. Los recursos humanos son el factor más importante en la calidad y los elementos que hacen de estos un factor positivo son esencialmente dos: la formación y capacitación de las personas para realizar su trabajo y la motivación e implicación de las personas en la calidad.

En un servicio los factores que determinan la calidad están ligados a la percepción que los clientes tienen de este. Los más importantes son:

- La fiabilidad del servicio, prestación del servicio prometido de forma correcta permanentemente.
- El estado de los elementos tangibles, apariencia de las instalaciones y equipos que dan soporte a la prestación del servicio.
- La capacidad de respuesta, disposición para ayudar a los clientes y proporcionar un servicio rápido.
- La profesionalidad, conocimiento de la prestación del servicio y la posesión de las habilidades requeridas por las personas encargadas de prestar el servicio.
- La cortesía, atención y amabilidad del personal que presta el servicio.
- La credibilidad, creencia y veracidad de cumplimiento de lo prometido.
- Seguridad, inexistencia de dudas, peligros o riesgos.
- Comunicación, capacidad de escuchar a los clientes y de informarles con un lenguaje sencillo.
- Comprensión del cliente, esfuerzo hecho para conocer a los clientes y sus necesidades.

Las organizaciones que cuentan con un Sistema de Gestión de la Calidad consideran estos factores de manera sistemática, lo que conlleva a brindar un servicio de calidad y competitivo.

En Cuba el centro de investigación por contrato, Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, desde el 2008 y hasta el presente, cuenta con un Sistema de Gestión de la Calidad para el diseño y gestión del desarrollo de los ensayos clínicos. Está certificado por la Oficina Nacional de Normalización y por la Asociación Española de Normalización y Certificación, según requisitos de la norma ISO 9001, mostrando ser el primer centro de investigación por contrato para ensayos clínicos, de los países en desarrollo, con esta condición.

El Sistema de Gestión de la Calidad, con sus requerimientos, contribuye sistemáticamente a elevar la calidad de los servicios de la entidad y de instituciones de salud (proveedores del sistema) que participan en ensayos clínicos, donde se perfeccionan las prácticas asistenciales a través de un mayor rigor y control de los procedimientos.

En la actualidad las organizaciones que desarrollan ensayos clínicos que cuenten con un Sistema de Gestión de la Calidad o las que decidan adoptarlos deben trabajar cumpliendo los requisitos de la norma ISO 9001:2015, que involucra cambios sustanciales respecto a las anteriores, haciendo especial énfasis en la prevención de riesgos, el enfoque al cliente, ahora con un diapasón más amplio, las partes interesadas y la importancia de fomentar y evaluar los conocimientos del personal de la organización. Estos

aspectos se complementan con los nuevos requisitos de la Guía E6 (R2).

Otros procesos que complementan la calidad de un ensayo clínico en Cuba

En la actualidad el Ministerio de Salud Pública de Cuba, está enfocado en elevar la calidad de los servicios de salud. Para ello trabaja con un Sistema Integral de Gestión de la Calidad y Seguridad del Paciente, sustentado en la Ley No. 41 del 13 de julio de 1983 "De la Salud Pública", en su artículo 12. Este sistema tiene dentro de sus componentes el de la investigación clínica, que establece requisitos a tener en cuenta en estas investigaciones de manera integrada, para que se realicen con un máximo de calidad, rigor científico y ético.

El sistema cuenta con un *Manual para la acreditación hospitalaria*, con un nuevo enfoque, integrador, dirigido a la seguridad del paciente. Dentro de sus capítulos establece un apartado con los estándares a cumplir por las entidades de salud, para trabajar con calidad en la docencia e investigación.

Dentro de los actores del sistema se encuentra la Junta Nacional de Acreditación, conformada por especialistas en las diferentes materias vinculadas a la salud y un cuerpo de auditores, encargados de evaluar el comportamiento de los estándares y decidir si las instituciones de salud cumplen y se les otorga la categoría de "acreditadas".

Otro de los procesos que complementan la calidad de los ensayos clínicos en Cuba es el proceso de certificación de sitios clínicos. El mismo se lleva a cabo por la agencia reguladora cubana, respaldado por la Regulación M-82/2015 "Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas". En este proceso un cuerpo de inspectores de la agencia, verifica el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en los sitios clínicos que ejecutan ensayos clínicos y si cumplen con las Buenas Prácticas Clínicas, otorgan la categoría de "certificado", por cumplir con la regulación. Antes de llegar a recibir la inspección ocurre un proceso previo de preparación por parte de las instituciones de salud, asesoradas por personal del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Una vez culminada esta preparación y emitido el "listo" por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos se ejecuta entonces la inspección.

Estos dos procesos unidos a los ya mencionados, consolidan el trabajo que Cuba lleva a cabo desde diferentes aristas para que las investigaciones en salud (ensayos clínicos) tengan veracidad, calidad y un alto nivel ético y científico.

Bibliografía

Álvarez, G. (2008). Implementación del Sistema de Gestión de Calidad del Cencec. *Revista Normalización*, 2/3.

Álvarez, G. (2011). Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001·"Guía de Buena Práctica Clínica". *Revista Cubana de Farmacia*, 45(3).

American Medical Association (2013). Joint Commsission on Accreditation of Healthcare Organizations. Disponible en: http://www.ama-assn.org/

Asamblea Nacional del Poder Popular (1983). *Ley 41 de la Salud pública.* Disponible en:http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/desastres/ley_41_de_la_salud_publica.pdf

Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 64a General Assembly, Brazil (2013). *Declaration of Helsinki*. *Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects*.

Bestratén, M. (2010). Excelencia empresarial y condiciones de trabajo: *el modelo EFQM.* Nota técnica de prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo.

Castro, J. (2010). *Un modelo de gestión basado en calidad como estrategia de competitividad.* Colombia: Universidad Libre.

CECMED (2000). Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba.

CECMED (2015). Regulación M-82. Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas.

Cerezo, P. (2013). *La calidad del servicio como elemento estratégico para fidelizar al cliente.* España: Colegio de Economistas de Valencia. Disponible en: http://www.teleworkspain.com/Art012.htm.

Collaborative Group ISIS-4 (1995). A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial. infarction DOI: https://doi.org/10.5555/uri:pii:S014067369590865X

Conway, W. (1992). The quality of work can be improved with Industrial Engineering. *Industrial engineering*, 24(4), 34-36.

Crosby, P. (1994). Completeness. *Calidad total para el siglo XXI*. Ciudad de México: McGraw Hill Interamericana de México S.A. de C.V.

Davins, M. (2011). *Metodología de evaluación y mejora continuada*. España: Escuela Andaluza de Salud Pública, pp. 12-18.

Declaration of Helsinki (2013). *Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects*. Adopted by the 18th WMA General.

Deming, W. (1982). *Quality, productivity and competitive position*. Massachusetts Institute of Technology, Center for Advanced Engineering Study.

Donabedian, A. (1980). *Explorations in quality assessment and monitoring. The definition of quality and approaches to its assessment.* Ann Arbor Mich.

Duarte, C. (2015). *Calidad de servicio. Revisión de corrientes principales y propuesta para investigación futura.* España: Universidad Autónoma de Barcelona. Disponible en: http://www.keisen.com/documentos/Corrientes%20de%20Calidad%20en%20Servicio.pdf

Feigenbaum, A. (1986). *Total quality control*. New York: McGraw-Hill Book Co.

Fontalbo, H. y Vergara, S. (2010). *La Gestión de la Calidad en los servicios ISO 9001: 2008.* 2da. edición digital.

Geijo, F. (2011). *Perspectivas de futuro en la gestión de calidad de la investigación clínica.* Disponible en: http://www.pmfarma.es/articulos/1095-perspectivas-de-futuro.

Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *The Lancet*, 360.

Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR) (2010). Los CRO en la investigación clínica. III Curso de gestión de la investigación biomédicas. Valladolid. Disponible en: http://icicor.es/UserFiles/File/CRO%20en%20Investigacion%20Clinica.pdf.

International Confreence of Harmonization Guideline (ICH) (1996). *Guía Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica.*

International Confreence of Harmonization Guideline (ICH)-E6 (R2). (2016). *Integrated Addendum to Good Clinical Practice.*

Ishikawa, K. (2009). ¿Qué es el Control de Calidad? La modalidad Japonesa, (Gerencia*)*. Disponible en: http://mktperu.wordpress.com/2009/12/08/libro-%C2%BFque-es-el-control-de-la-calidad-la-modalidad-japonesa-kaoru-ishikawa

ISO (2015). *Norma internacional* ISO 9000 *Sistemas de Gestión de la Calidad-Fundamentos y Vocabulario.* Traducción oficial. 3ra ed. Ginebra, Suiza.

ISO (2015). *Norma internacional ISO 9001 Sistemas de Gestión de la Calidad-Requisitos.* Traducción oficial. 5ta ed. Ginebra, Suiza.

ISO (2018). *Norma internacional ISO 19011 Directrices para la auditoría de los sistemas de gestión.* Traducción oficial. 3ra ed. Ginebra, Suiza.

ISO (2018). *Norma internacional ISO 9004 Gestión de la Calidad. Calidad de una organización. Orientación para lograr el éxito sostenido.* Traducción oficial. 4ta ed. Ginebra, Suiza.

Juran, J. M. (2001). *Manual de calidad*. 5ta edición. España: McGraw-Hill.

Laporte, J. R. y Tognoni, G. (1993). *Principios de epidemiología del medicamento*. 2da ed. Barcelona: Masson, S.A.

Ministerio de Salud Pública (2002). *Manual de Acreditación Hospitalaria*. República de Cuba. La Habana.

Organización Panamericana de la Salud (2005). *Buenas Prácticas Clínicas: documento de las Américas. Red PARF. República Dominicana.*

Pascual, M., Jiménez, G., Torres, A., Fors, M. and López, I. (2011). Cuba's National Clinical Trials Coordinating Center: Emergence, Evolution, and Main Results*. MEDICC Review*, 13(1), 46-51.

Schuchman, M. (2007). Comercializing Clinical Trials _ Risks and Benefits of the CRO Boom*. N Engl J Med*, 357(14) ,1365.

Tarí, J. (2000). Calidad total: fuente de ventaja competitiva. Disponible en: http://www.biblioteca.org.ar/libros/133000.pdf.

Tribunal Internacional de Núremberg (1947). Código de Núremberg. Disponible en: http://www.leloir.org.ar/cbfil/wp-content/uploads/sites/57/2016/07/TRIBUNAL-DE-NUREMBERG_C%C3%B3digo-de-Nuremberg_1947.pdf

SECCIÓN V. METODOLOGÍA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador

Capítulo 5. Pilares metodológicos de los ensayos clínicos

Alberto Inocente Hernández Rodríguez

Definición de ensayo clínico

El ensayo clínico es un método de investigación experimental. El investigador realiza una intervención en un grupo de pacientes para modificar el curso natural de la enfermedad que estos padecen. El decide el tipo o el número de intervenciones que aplica a los participantes y se asignan estos de manera aleatoria a las mismas, además, manipula las variables del estudio, lo que expresa un rigor metodológico propio de este tipo de investigación.

Lo anterior es lo que diferencia a los ensayos clínicos de los estudios "observacionales" donde el investigador es solo un observador (Diez, 2016). El ensayo clínico bien diseñado y realizado es el método de investigación con mayor fuerza científica y sus resultados tienen un nivel de evidencia superior al de los estudios observacionales (Martínez, 2017; Diez, 2016, Martínez, 2010 y Laporte, 1993).

El ensayo clínico se ha definido de varias maneras por diferentes autores a lo largo de su historia, lo que puede haber creado cierta confusión en los lectores e incluso en autores de esta temática, como se puede apreciar en el artículo de Martínez, cuando expresa:" [...] dado que por su diseño no disponen de grupo de control, este rigor metodológico no se aplica a las investigaciones clínicas de farmacocinética y farmacodinamia preliminares (fase I), ni a los estudios de fase II que tienen como objetivo principal proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis-respuesta del mismo; aunque también se denominan impropiamente ensayos clínicos" (Martínez, 2017).

A continuación se analizan algunas definiciones con la finalidad de proporcionar algo más de luz sobre qué se considera ensayo clínico. Sin embargo, antes es apropiado hacer la siguiente precisión: el término de ensayo clínico surgió, según Sir Bradfor Hill, como una metodología de investigación experimental particular, referidos a ensayos clínicos controlados y aleatorizados conocidos con las siglas de ECA. La práctica de investigación para el desarrollo de los medicamentos lo ha transformado. Este término actualmente no solo significa ensayos clínicos controlados y aleatorizados, sino que se aplica a cualquier estudio experimental que se realice en la etapa clínica del desarrollo de un producto médico, sea controlado, aleatorizado o no, según se expresa en la definiciones de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), de la Agencia Española de Medicamentos, 2015 y del Registro Público de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud, por tanto, la precisión de Martínez "[...] aunque también se denominan impropiamente ensayos clínicos" (Martínez, 2017), no es adecuada.

A continuación se exponen varias definiciones de ensayos clínicos donde se puede observar lo planteado:

- Según Colton: "[...] un ensayo clínico controlado, científicamente idóneo, es aquel en el cual dos series bajo investigación simultánea, son tan parecidas como sea posible en todos los aspectos, excepto, que en una de ellas los pacientes recibirán el nuevo tratamiento y en la otra el convencional" (Colton, 1974).
- Pocok señala que: "[...] un ensayo clínico es cualquier forma de experiencia planificada, la cual envuelva pacientes y se diseña para elucidar el tratamiento más apropiado para futuros pacientes, con una condición médica determinada" (Pocok, 1983).
- Según Laporte: "[...] un ensayo clínico es aquel experimento cuidadoso y éticamente diseñado, en el que los sujetos participantes, son asignados a las diferentes modalidades de intervención, de manera simultánea y aleatoria, y son supervisados también de manera simultánea" (Laporte, 1996).

Como se aprecia, los tres autores, en diferentes momentos al definir el ensayo clínico, se refieren al ensayo clínico controlado y aleatorizado porque de una u otra manera, explícita o implícitamente, expresan que es un estudio experimental, prospectivo, donde se comparan dos o más grupos que son asignados de manera aleatoria a dos o más intervenciones, para definir qué intervención es la más adecuada. Según estas definiciones el término es propio para un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Con la realización de la Conferencia Internacional de Armonización cuyo objetivo fue armonizar todo lo referente a las regulaciones para los registros de productos farmacéuticos de uso humano (véase Glosario), la definición de ensayo clínico cambió. A partir de este momento las diferentes agencias regulatorias y organizaciones como la Organización Mundial de la Salud, asumieron la definición de la Conferencia Internacional de Armonización:

- Según la Conferencia Internacional de Armonización: "[...] cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos o cualquier otro efecto farmacodinámico de productos en investigación o identificar cualquier reacción adversa a productos de investigación o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de productos en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad o eficacia" (ICH, 1996).

– La Agencia Española del Medicamento define el ensayo clínico como:
  "[...] toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos, o detectar las reacciones adversas, o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad o su eficacia" (Agencia Española del Medicamento, 2015).
– La Organización Mundial de la Salud en su Plataforma Internacional de Registro Público de Ensayos Clínicos, con fines del registro, utiliza otra definición de ensayo clínico. En esta precisa entre otras, que:
  "[…] un ensayo clínico también puede hacer referencia a un ensayo clínico de intervención" y menciona un número de diferentes intervenciones.

Finalmente, después de revisar cada una de las definiciones presentadas se puede concluir que, el ensayo clínico, como metodología de investigación constituye una herramienta científica metodológica que permite con su aplicación, evaluar el efecto/eficacia/efectividad o seguridad (depende de la fase del desarrollo del producto de investigación en que se encuentre) de una tecnología sanitaria que se pretende aplicar al ser humano (Hernández, 2016), así como evaluar otros objetivos de investigación, como son los procesos farmacocinéticos, farmacodinámicos o estudios de dosis.

A lo planteado antes se debe agregar que los ensayos clínicos deben basarse en el principio ético de incertidumbre clínica (*clinical equipoise*) (Freedman, 1998; Martínez, 2017) que aunque es un principio ético y esta temática se profundizará en el capítulo11, no debe desligarse de las definiciones de ensayo clínico. Esto significa que antes de la realización del ensayo no debe haber evidencias suficientes como para pensar que la comunidad científica se pronuncie claramente a favor de alguna de las intervenciones evaluadas. Debe existir una duda razonable sobre la eficacia de un tratamiento para permitir que un grupo –el control– no lo reciba, pero al mismo tiempo debe tenerse la confianza suficiente sobre la existencia de un posible efecto beneficioso para permitir que el otro grupo –el tratado– sí lo reciba.

Pilares de ensayos clínicos controlados y aleatorizados

El ensayo clínico controlado y aleatorizado, como cualquier otra metodología de investigación, ya sea cuantitativa o cualitativa, debe cumplir un grupo de requerimientos científicos-metodológicos aplicables a cualquier proceso investigativo para arribar a resultados aceptados por cualquier evaluador crítico.

Además, el ensayo clínico controlado y aleatorizado al ser una metodología de investigación particular, que se utiliza fundamentalmente en los diseños de los ensayos confirmatorios para lograr el registro sanitario de una tecnología médica debe cumplir aspectos metodológicos específicos, que lo hacen distinguible de cualquier otro diseño de investigación, ellos son los llamados "pilares metodológicos o básicos" de los ensayos clínicos. Estos pilares metodológicos tienen el objetivo fundamental de disminuir la sucesión de sesgos de investigación de manera que los resultados que se obtengan sean válidos y confiables.

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos como centro rector para el diseño y conducción de ensayos clínicos en Cuba, definió, a criterio de sus especialistas, un grupo de elementos metodológicos a los que llamó pilares metodológicos de los ensayos clínicos, que aunque no coinciden en su totalidad con los planteados por otros autores (Laporte, 1996; Bacallao, 2015), sí consideran que es imprescindible su cumplimiento para garantizar la calidad metodológica de un ensayo clínico controlado y aleatorizado:
– Objetividad en la observación.
– Control o comparación concurrente.
– Enmascaramiento.
– Asignación aleatoria.

Objetividad en la observación

Se define como el uso de "métodos objetivos y reproducibles, destinados a medir variables de respuesta más objetivas o duras" (Hernández, 2002). Hay innumerables evidencias de sesgos, que pueden ser introducidos por la subjetividad del paciente o del médico, al emitir algún juicio sobre la variable principal de respuesta que se está utilizando para evaluar la eficacia de un tratamiento sometido a un ensayo clínico. Un diseño experimental requiere que el evento de interés o variable principal de respuesta (*outcome* o *end point*) esté perfectamente definida y cuantificada antes y después de haber recibido la intervención, esto se logra con mayor éxito cuando la misma sea lo más objetiva o "dura" posible (Laporte, 1996). En el contexto de la metodología de investigación se entiende por variable "dura" la que es sensible y consistente o estable; variable sensible, porque posibilita detectar pequeños cambios en la condición patológica estudiada y variable consistente o estable, porque permite que diferentes mediciones hechas por el mismo observador, en circunstancias similares, proporcionen resultados parecidos o que exista concordancia entre diferentes mediciones realizadas por distintos observadores. Las variables "duras" son más reproducibles de una persona a otra y de un observador a otro, mientras que

las variables "blandas" son las más difícilmente reproducibles porque están sometidas a variabilidad de percepción (Laporte, 1996).

Así, por ejemplo, la variable "dolor anginoso" es más "blanda" que la variable "electrocardiograma sugestivo de isquemia miocárdica" y esta, a su vez, es más "blanda" que "diagnóstico positivo de infarto agudo del miocardio". Naturalmente, la más "dura" sería "la muerte" (Laporte, 1996). Si se trata del estudio de un antiasmático, la variable "disnea" es menos "dura" que "número de crisis por semana" y esta menos que el "flujo pico" en los pacientes.

Por todo lo anterior, siempre que se pueda, la variable principal de respuesta debe ser lo más "dura" posible, hacerla objetiva mediante diferentes métodos para mejorar su sensibilidad, por ejemplo, utilizar caracteres de tipo cuantitativos, como es la escala cuantitativa del dolor (validada), siempre y cuando no se sacrifique la validez interna, al utilizar un criterio más indirecto respecto al efecto que se desea estudiar.

La consistencia de una variable mejora cuando se utiliza un único investigador avezado para que realice todas las mediciones o, alternativamente, cuando se entrena a cada observador con el objetivo de mejorar la concordancia entre ellos. Existen otros métodos que disminuyen la variabilidad de las mediciones, entre ellos se destacan: uniformar las condiciones en que se hallan las personas en el estudio, y calcular la media de diferentes mediciones realizadas en un mismo acto (Laporte, 1996).

Control o comparación concurrente

Este pilar metodológico, debido a la gran cantidad de elementos que lo conforman, será tratado en el capítulo 8.

Enmascaramiento

Para Laporte: "El enmascaramiento, es el procedimiento por el que se asegura que los sujetos participantes en un ensayo clínico, los observadores o ambos, no conocen el tratamiento u otra característica que pudiera sesgar los resultados" (Laporte,1996).

Un elemento importante en la investigación clínica, es que los seres humanos son quienes valoran el efecto del tratamiento, si el investigador cree conocer cuál es el resultado de la intervención, es muy probable que la objetividad de su percepción se vea afectada. A esto se le denomina sesgo del observador y puede controlarse mediante la utilización de técnicas de enmascaramiento o "cegamiento" y de placebos, lo que permite una evaluación objetiva e independiente de cualquier preconcepto.

El enmascaramiento disminuye o trata de eliminar la subjetividad, tanto del médico o evaluador como del paciente. En el caso del médico, por su creencia o no del beneficio de la nueva intervención que se evalúa, mientras que en el caso del paciente debido al efecto placebo al que puede estar sometido este.

Por lo que en ciertas ocasiones resulta conveniente que no solo el paciente, sino también el investigador u observador, desconozcan el tratamiento administrado mediante el uso de diferentes tipos de enmascaramiento.

Asignación aleatoria

La aleatorización es un método por el cual se adopta una decisión en base al azar, siguiendo algún procedimiento de sorteo. Constituye el fundamento de los ensayos clínicos, valoración que tiene bases metodológicas y éticas:

- Metodológicas, porque el procedimiento aleatorio permite obtener grupos semejantes respecto a características basales de los enfermos y a las variables de confusión, observables y no observables.
- Éticas, porque se considera que dejar librada al azar la asignación de tratamientos en caso de incertidumbre sobre su efectividad, es lo más justo desde ese punto de vista

La aleatorización, también llamada *randomización*, término derivado de la palabra inglesa *random* que significa azar, permite, además de generar grupos potencialmente comparables, estimar el grado de error aleatorio.

La asignación aleatoria al tratamiento consiste en distribuir a cada participante a uno de los grupos de tratamiento por un método disciplinado del azar, de modo que cada persona tenga exactamente las mismas probabilidades de formar parte de uno u otro grupo de tratamiento (Fig. 5.1).

La aplicación de este método define y diferencia, al ensayo clínico controlado de los estudios de cohorte y es la única medida que da lugar a una distribución equilibrada de los factores de confusión observables y no observables. Como consecuencia, asegura que los grupos incluidos en el ensayo clínico sean comparables en todas las características, excepto en la intervención recibida, lo que resulta una de las principales preocupaciones en la investigación clínica, el control del llamado *sesgo de selección*, es decir, se deben comparar grupos similares para permitir inferencias confiables.

Existen diferentes razones biológicas que justifican la aplicación de la aleatorización en este tipo de investigación. En primer lugar, el ensayo clínico investiga diferentes intervenciones en el ser humano destinadas a provocar una modificación del estado biológico de estos, de ahí que deben ser seguras, eficaces y bien toleradas. En segundo lugar, en la comparación entre los seres humanos existen similitudes, pero también mucha variabilidad biológica, esto hace

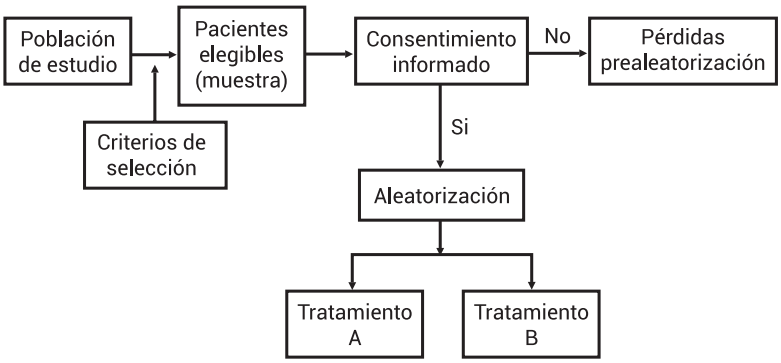


Fig. 5.1. Esquema de aleatorización al tratamiento.

que no todos respondan igual a una misma intervención médica; en esto puede influir el sexo, el peso, las características étnicas, genéticas, entre otras variables. Un ejemplo de estas diferencias biológicas está en las respuestas farmacológicas diferentes que pueden tener medicamentos como la isoniacida, antituberculoso, nortriptilina, antidepresivo tricíclico y otros, conocidas en la actualidad por estudios clínicos, pero desconocidas con anterioridad a estos.

Para estos medicamentos existen pacientes con características genéticas particulares que los dividen en metabolizadores normales, lentos y rápidos. Las dosis de nortriptilina en estos tres casos es diferente; para la mayoría de los pacientes metabolizadores normales es de 75 mg/día a 100 mg/día; para los lentos de 10 mg/día a 20 mg/día y para los rápidos de 300 mg/día a 500 mg/día, para que puedan alcanzar la dosis terapéutica en sangre (Turner, 2012). En un estudio clínico donde se fuera a evaluar este antidepresivo si no se aplica la asignación aleatoria al tratamiento, no se puede repartir al azar los pacientes portadores de este factor de confusión desconocido a los diferentes grupos y, por lo tanto, serían no homogéneos y los resultados no confiables.

Una ventaja importante de la asignación aleatoria es que las preferencias, subjetivas de los médicos o de los pacientes pueden quedar neutralizadas a la hora de formar los grupos que serán comparados; cada paciente que entra en el estudio tiene *a priori* las mismas probabilidades de ser asignado a cada uno de los grupos. Con el fin de evitar sesgos en la formación de estos, la asignación se debe realizar después de comprobar que el paciente reúne los criterios de inclusión y exclusión pre especificados y que, una vez informado, haya dado su consentimiento para participar.

Existen distintos métodos de asignación a los tratamientos y cada uno persigue diferentes objetivos, entre ellos están: asignación aleatoria simple, aleatorización en bloques balanceados, estratificada, en conglomerados (grupos o *cluster*), asignaciones dinámicas o adaptativas de los tratamientos y asignación por minimización (Lezcano *et al.*, 2004). Los métodos de aleatorización son abordados con profundidad en el capítulo 15, acápite "Aleatorización".

Un elemento que no debe pasar por alto en este proceso, es que haya ocultación de la secuencia de aleatorización, es decir, que el investigador no puede saber qué rama le va a corresponder a cada persona ni pueda influir de manera consciente o inconsciente en el orden de aleatorización.

El estudio The Captopril Prevention Project (CAPPP) es un buen ejemplo de las implicaciones de la ausencia de ocultación de la secuencia de aleatorización en el diseño de un ensayo clínico controlado y aleatorizado. Este estudio comparó la frecuencia de eventos cardiovasculares de captopril frente a la terapia convencional con tiazidas o metoprolol en una muestra de 11 000 hipertensos seguidos durante seis años. La aleatorización en dos grupos se hizo mediante sobres cerrados.

Con ese número de pacientes lo esperado era que ambos grupos fueran homogéneos en cuanto a las variables pronósticas iniciales. Sin embargo, ambos grupos diferían sustancialmente: los pacientes aleatorizados a captopril tenían una presión arterial sistólica 2,2 mmHg más elevada y una frecuencia mayor de diabetes. Estos hallazgos sugieren que algunos de los médicos implicados en el proyecto conocían el contenido de los sobres, lo que hace suponer que los sobres no serían opacos y seleccionaron con más frecuencia captopril para pacientes diabéticos o con cifras mayores de presión arterial. La consecuencia de ello es que los resultados del ensayo son difícilmente interpretables (Hansson *et al.*, 1999).

Otros pilares metodológicos o básicos de los ensayos clínicos

No todos los autores coinciden con los criterios del Centro Nacional Coordinador de Ensayo Clínicos de seleccionar los elementos antes planteados como los únicos pilares metodológicos de los ensayos clínicos por ejem-

plo Laporte (1996). Este contempla igual número, cuatro pilares: el origen y el tamaño de la muestra, la asignación aleatoria, la exposición a los tratamientos y el enmascaramiento, hay dos que no fueron definidos en la descripción anterior, el origen y el tamaño de la muestra y la exposición a los tratamientos.

De igual forma Hackshaw (2009), plantea cuatro pilares: los criterios de selección, el grupo control, la aleatorización y el enmascaramiento, mientras que Bacallao (2015) define en su artículo dos pilares en la conducción de ensayos clínicos: el método y la ética (este último será tratado en el capítulo 11) aunque reconoce que "el paradigma ideal de un ensayo clínico es el ensayo prospectivo, con asignación aleatoria, controlado, y doble ciego".

Sin embargo, Taixiang (2008) tiene en cuenta un elemento con poco más de 10 años de aceptado, la inscripción del ensayo en un registro público antes de su inicio y la publicación de los resultados una vez concluido, aspecto que ha cobrado en los últimos años vital importancia, por la cantidad de fraude o resultados dejados de publicar. Este tema de transparencia por su importancia será abordado en el capítulo 12.

Como puede apreciarse, no todos los autores coinciden en cuáles son los principales pilares metodológicos de mayor relevancia a tener en cuenta en la realización de un ensayo clínico controlado y aleatorizado, aunque todos reconocen la aleatorización como la piedra angular de este tipo de investigación. No se debe olvidar que el ensayo clínico controlado y aleatorizado es la investigación experimental que permite realizar el registro sanitario de una tecnología médica que será posteriormente utilizada en los pacientes, por tanto, debe cumplir al menos las siguientes condiciones metodológicas (otras más puntuales se abordan en el capítulo 9), de manera que los resultados que se obtengan sean válidos, confiables y éticos:

- La investigación tiene que ser necesariamente prospectiva.
- La intervención o tratamiento debe estar perfectamente determinada.
- El origen y el tamaño de la muestra debe ser bien definida.
- Las variables principales de respuesta deben ser lo más objetiva posibles.
- Es imprescindible la existencia de un grupo control con el que se compara el grupo de estudio o intervención.
- La asignación a un grupo u otro de tratamiento debe realizarse de forma aleatoria (randomizada), de forma que cada paciente tenga las mismas probabilidades de ser incluido en uno u otro grupo.
- La asignación a los grupos debe ser tan enmascarada como sea posible.
- El conjunto del proceso debe ser cerrado, si se aplica un diseño tradicional, esto es, las condiciones iniciales del protocolo del ensayo no pueden cambiarse durante su realización. Si se aplica un diseño de ensayo adaptativo, estas pueden ser modificadas durante el estudio, si fueron protocolizadas con anterioridad.
- Tiene que ser inscripto en un registro público de ensayo clínico para garantizar su transparencia.

Independientemente del cumplimiento de cada uno de estos puntos en el ensayo, este debe realizarse en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (véase capítulo 4) y de la ética de la investigación (véase capítulo 11).

Debilidades de los ensayos clínicos

Independientemente de ser el *gold standard* de la investigación clínica, los ensayos clínicos controlados y aleatorizados también tienen, al menos, dos debilidades a las cuales se le debe prestar puntual atención, estas son:

- Las pérdidas de pacientes en el proceso de seguimiento que se conocen como pérdidas posaleatorización:
  - Abandonos (*drop out*): pacientes que no siguen en el estudio, en el tratamiento o seguimiento.
  - Retirados (*withdrawal*): pacientes obligados a retirarse del estudio por aparecerle alguna consideración planificada en el protocolo (criterios de exclusión, eventos adversos graves). Se les puede hacer seguimiento.
  - Pérdida de seguimiento (*loss to follow-up*): pacientes que no realizan controles indicados y no se puede obtener datos de su seguimiento
  - Desviación del protocolo: pacientes en los cuales no se cumple el protocolo (incumplimiento terapéutico, cambio por error de grupos de tratamiento, entre otros).

  Todas estas pérdidas deben ser reflejadas en el informe final del estudio y pueden constituir una influencia negativa en la potencia estadística del ensayo, que significa comprometer la probabilidad de encontrar una diferencia estadística aun cuando esta existiera, máxime si las pérdidas ocurren de manera desigual en cada brazo, en estas pérdidas puede expresarse en el sesgo de selección. Además, se conocen como sesgo de desgaste. Este puede evaluarse con un análisis de sensibilidad. Si la estimación del efecto es muy dispar, las pérdidas suponen un sesgo que pone en duda la calidad de los resultados. Es por ello que en todo ensayo clínico hay que prestarle especial atención a las pérdidas de pacientes y tener previstas de manera preventiva u operativas medidas que combatan este suceso. Por ejemplo, ante estas situaciones se realiza el

análisis de los resultados por intención de tratar o *ITT*, lo cual se aborda en el capítulo 18, de forma que todos los pacientes se contabilicen en el grupo al que fueron aleatorizado independientemente si terminaron o no el tratamiento o seguimiento. Se considera que a través de este análisis se obtienen resultados más parecidos a la realidad y por tanto son más generalizables.

– La otra debilidad es el sesgo de selección, uno de los más comunes cuando hay diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan. Lo que puede deberse a no haber hecho una buena definición de los criterios de exclusión de los pacientes participantes. En ocasiones se trata de asegurar la validez interna (véase Glosario) y no se suele incluir a pacientes con determinadas comorbilidades o tratamientos farmacológicos frecuentes en la población real. La población experimental entonces difiere significativamente de la población a la que finalmente está destinado un fármaco dado y con ello se pierde la validez externa (véase Glosario) de los resultados y por ende su extrapolación. Es a partir de este hecho que en los últimos años se ha comenzado a impulsar la investigación traslacional (véase Glosario).

Otros sesgos en los ensayos clínicos

Otros tipos de sesgos también se pueden apreciar en el desarrollo de los ensayos clínicos que pueden influir en la debilidad metodológica de estos:

– Sesgo de realización: los grupos se han tratado de forma desigual con la intervención asignada, las cointervenciones o expuestos a diferentes factores, lo cual puede depender, si hay enmascaramiento, como se realizó el mismo y como se manejó su ocultamiento.
– Sesgo de detección: cuando hay diferencias entre los grupos en cuanto a la forma en que los resultados fueron obtenidos debido a problemas con el cegamiento de los evaluadores.
– Sesgo de notificación selectiva: es cuando puede existir diferencias entre los resultados obtenidos y los presentados, pues es más común que se informen los resultados con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que los que no tienen esas diferencias.

Por otra parte, debido a razones de tipo práctico, como la naturaleza del tratamiento, la escasa experiencia con la seguridad del fármaco en las fases tempranas de su desarrollo, los objetivos del estudio o por consideraciones de tipo éticas, no siempre es posible realizar todos los ensayos clínicos en condiciones ideales, o sea, cumplir con todos los pilares metodológicos.

En ocasiones pueden obtenerse conclusiones válidas, aún sin cumplirlos todos; no obstante, son tan esenciales que, si debido a alguna circunstancia se decide no incluir uno o varios de ellos en el diseño de determinado estudio, esta decisión requiere explicación y debe justificarse en el protocolo para que pueda ser analizado por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente y por todos los que por Buenas Prácticas Clínicas deben dar una opinión del estudio. Además, su no utilización debe dejarse explícita en el momento de realizar el informe final o la publicación de los resultados.

Clasificación de los ensayos clínicos

Existen otros elementos que, desde el punto de vista teórico y metodológico, resultan importantes para el abordaje del ensayo clínico como metodología de investigación. Uno de ellos es la clasificación de estos en dependencia del producto de investigación o tecnología sanitaria que se evalúa, de las fases del desarrollo clínico del producto, de los centros participantes, del grado de enmascaramiento, del tipo de diseño, del tipo de ensayo según objetivos, así como de su finalidad. A continuación se hace referencia a cada uno de ellos.

Producto de investigación o tecnología sanitaria que se evalúa

Al analizar las definiciones de ensayo clínico, que brinda la bibliografía, todas excepto la de Laporte (1996), pudieran llevar a una persona no conocedora de esta materia a un concepto erróneo, ya que se utilizan expresiones como efectos clínicos, farmacocinéticos, farmacodinámicos, que pueden interpretarse de manera que la metodología de ensayos clínicos solo es válida para evaluar medicamentos ya sean químicos o biológicos. Esta metodología es válida para evaluar diferentes productos de investigación o tecnologías sanitarias que sean utilizadas en el humano, entre ellos: fitofármacos o fitomedicamentos, terapia tradicional o alternativa, inmunoterapia, radioterapia, procedimientos quirúrgicos, recomendaciones médicas, manejos de pacientes, equipos médicos y diagnosticadores.

Fases del desarrollo clínico del producto

Este tema por su importancia será abordado en el capítulo 6, aunque sucintamente se puede plantear que los ensayos clínicos de manera tradicional se pueden clasificar según las fases del desarrollo del producto en estudio en que se encuentre, fundamentalmente para medicamentos, productos biotecnológicos, en cuatro fases: I, II, III, y IV.

A partir de inicio de siglo se definió una nueva fase de estudio, principalmente para los productos de uso en el cáncer, la fase 0. También se han agrupado estos estudios, en ensayos de fase temprana (I y IIa) y de fases tardía (IIb, III y IV). Actualmente las agencias reguladoras de medicamentos están clasificando a los ensayos en función de su propósito y desarrollo en, ensayos exploratorios y confirmatorios (Tabla 5.1).

Centros participantes

De acuerdo con el número de centros involucrados en el estudio, estos pueden ser:

- Monocéntricos: son ensayos que se realizan en un solo centro asistencial o de investigación. Tienen lugar casi siempre en fases tempranas (I o IIa), fundamentalmente, aunque en las fases tardías (IIb o III) pueden realizarse cuando el número de pacientes requerido es pequeño.
- Multicéntricos: son estudios en los que se requiere un número elevado de pacientes y participan varios sitios clínicos, con el objetivo de acelerar el ritmo de inclusión o incrementar la posible variabilidad interpacientes con el propósito que los resultados sean aplicables a una población mayor. Todos los investigadores participantes utilizan el mismo protocolo, el que es estandarizado previamente en una reunión para la unificación de criterios.

Grado de enmascaramiento

De acuerdo a este criterio, los ensayos pueden dividirse en cinco grupos:

- Abiertos: todos los participantes del ensayo conocen el tratamiento que se administra a cada paciente. Son los menos adecuados y se diseñan cuando por alguna razón no pudieron cegarse los tratamientos debido a tipos diferentes de formulación de los medicamentos involucrados en el estudio, características organolépticas particulares de cada medicamento que no permiten lograr el enmascaramiento o que produzca una reacción farmacológica no deseada, que lo identifique.
- Ensayos a simple ciegas: una de las partes involucradas en el estudio, habitualmente los pacientes, desconoce el tratamiento que se aplica. Este procedimiento pretende reducir la subjetividad de estos. Cabe destacar que el conocimiento de la medicación por parte de los investigadores puede influir positiva o negativamente en los

Tabla 5.1. Clasificación de los ensayos según el objetivo

Tipos de estudios	Objetivos del estudio	Ejemplos de diseños de estudios
Farmacología humana	Evaluación de la tolerancia	Estudios de DMT
	Descripción/definición de la PK/PD	Diseños de simple y múltiples dosis
	Exploración del metabolismo y la interacción farmacológica	Estudios de interacción
	Exploración del efecto	
Exploración terapéutica	Exploración en indicaciones particulares	Ensayos de fase temprana de corta duración, bien diseñados, con criterios estrechos de selección y con variables subrrogadas
	Estimación de dosis para estudios subsecuentes	Estudios exploratorios de dosis respuesta
	Proveer las bases, metodológica, de diseño y de variable principal de respuesta para estudios confirmatorios	
Confirmación terapéutica	Confirmar eficacia	Estudio de eficacia y seguridad aleatorizados, controlados, enmascados, con amplias n
	Establecer perfiles de seguridad	Estudios con variables duras
Uso terapéutico	Evaluación del riesgo beneficio en población general o especial	Estudios de efectividad comparada
	Identificar las reacciones adversas menos frecuentes	Estudios de morbilidad/mortalidad
	Redefinición de dosis recomendada	Estudios con nuevas variables principales de respuesta
	Identificación de nuevas Indicaciones	Grandes n
		Estudios farmacoeconómicos

Adaptado de: Guía E8. ICH.

resultados y ser trasmitidos a los pacientes, por tanto, en muchos casos un ensayo presuntamente a simple ciegas puede adquirir las características de un estudio abierto o no enmascarado, con sus conocidos sesgos.

– Ensayos a doble ciegas: tanto los pacientes como los investigadores de un estudio desconocen el tratamiento que corresponde a cada persona. Este procedimiento pretende reducir al mínimo la subjetividad de ambos y constituye uno de los pilares de la metodología de un ensayo clínico óptimo. En muchos estudios es sumamente difícil mantener un perfecto enmascaramiento para todos los involucrados. Es una buena costumbre comprobar al final del tratamiento hasta qué punto se ha mantenido el enmascaramiento en cada caso.

  Según Laporte (1996) la denominación de doble ciegas puede referirse a la intención, no necesariamente al logro de mantener un enmascaramiento completo. Algunos autores utilizan el término de ensayo verdaderamente a doble ciegas cuando existe una confirmación posterior de un perfecto enmascaramiento.

  Dada la posibilidad de un desenmascaramiento parcial o completo de los tratamientos, deben garantizarse todas las medidas de confidencialidad para mantener en secreto la asignación aleatoria y evitar que durante el desarrollo del ensayo y su posterior evaluación, la subjetividad influya sobre el juicio de los investigadores u otro personal involucrado.
– A triple ciegas: el paciente, el investigador y el analista de los datos no conocen el tratamiento que fue asignado a cada paciente y se utiliza cuando las variables clínicas que se deben evaluar pueden ser interpretadas de maneras diferentes.
– Evaluación a ciegas por terceros: este procedimiento es una alternativa interesante cuando el tratamiento es complejo o difícil de enmascarar, o bien cuando el enmascaramiento no se puede mantener por razones éticas u otras relacionadas con la seguridad de los pacientes. Según esta modalidad, otro especialista que no esté involucrado en el seguimiento y el control de los pacientes, y que ignora la medicación administrada, realiza la evaluación de la respuesta.

Tipo de diseño

Al ser los ensayos clínicos una investigación tipo experimental, permite al investigador, desde el punto de vista técnico y éticamente aceptable, plantear las condiciones en que se desarrollará el ensayo, por lo que puede aplicar el diseño que más se ajuste a los objetivos planteados y a las condiciones prácticas existentes. Los diseños de ensayos más utilizados son con grupos paralelos, cruzados y secuenciales. Además de estos, existen otros como los factoriales, cuadrado latino, entre otros. Este contenido será tratado de manera independiente en el capítulo 7.

Tipo de ensayo según objetivos

Atendiendo a este criterio, los ensayos pueden ser de varios tipos (véase Tabla 5.1):

– Ensayos de farmacología humana: se realizan fundamentalmente en la fase I, aunque pueden ser realizados en cualquier otra. Generalmente sus objetivos no son terapéuticos. Son estudios de tolerancia de dosis, farmacocinéticos y farmacodinámicos en dosis únicas o múltiples, interacción de drogas, absorción, distribución, metabolismo y excreción, entre otros. Pueden ser conducidos en personas voluntarias sanas o en personas enfermos con características particulares como las de poblaciones especiales, con insuficiencia renal o hepática, portadores de cáncer, sida u otras.
– Ensayos de exploración terapéutica: son estudios que por lo general inician la fase II, ya que persiguen explorar la eficacia del medicamento en estudio en una indicación "diana". De manera general son realizados en personas enfermas, seleccionados con criterios de inclusión muy estrictos. Se utilizan los grupos controles, por lo general control con placebo y la asignación aleatorizada de tratamiento. Generalmente se utilizan los diseños de estudio pilotos o prueba de concepto.
– Ensayos de confirmación terapéutica: se realizan en la fase III para confirmar las evidencias preliminares obtenidas en los estudios de fase II. Con este tipo de ensayo queda establecida con suficiente confiabilidad, la relación riesgo/ beneficio, que permite el soporte necesario para el registro del medicamento y la obtención de la licencia de comercialización, son bien controlados, donde por lo general se pretende que el grupo control sea tratado con la mejor opción terapéutica que exista en el mercado.
– Ensayos de uso terapéutico: estos son los ensayos que se realizan en la fase IV. Y son los tipos de ensayos que tienen como objetivo esencial demostrar la seguridad, la efectividad y la dosis definitiva que debe ser utilizada en una indicación especifica. No son ensayos necesarios para que un medicamento sea aprobado, pero sí lo son para que el uso de la misma pueda ser el óptimo, ya que a diferencia de los anteriores, los criterios de selección de pacientes para estos estudios son muy amplios, tan amplios como la práctica misma lo permita. Estudios adicionales de uso terapéuticos son los de interacción medicamentosa, estudios farmacoeconómicos de dos productos aprobados, pero que permitan la toma de decisión, para la introducción del mismo en un mercado nacional, ente otros.

Tipo de ensayo según la finalidad

Teniendo en cuenta la finalidad por la cual se realiza el ensayo, estos se pueden clasificar como ensayos de superioridad, de equivalencia terapéutica o de no inferioridad (véase capítulo 7).

Finalmente se hace referencia a una clasificación abordada por Piantadosi (2017), esta nueva forma de agrupar los diseños de los ensayos es más generalizadora, abarcando no solo las terapias farmacológicas, sino también las no farmacológicas. Los clasifica de esta forma:

– Estudios de desarrollo temprano: que comprende los ensayos de mecanismos de tratamientos y búsqueda de dosis.
– Estudios de desarrollo intermedio: ensayos de seguridad y eficacia.
– Estudios comparativos: ensayos de eficacia para tratamientos comparados y los llamados estudios a gran escala.
– Estudios de desarrollo tardío: son los llamados estudios de seguridad expandida.

Cada uno de estos cuatro grandes grupos de ensayos el autor los relaciona con las diferentes fases del desarrollo de un producto, de manera que los ensayos de desarrollo temprano los enmarca en la fase I, los de desarrollo intermedio en la fase II y así sucesivamente.

Capítulo 6. Fases del desarrollo clínico de un producto en investigación

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
María Amparo Pascual López

Los nuevos fármacos nacen de la necesidad de tratar las enfermedades o los síntomas de estas, para las que no existe una terapéutica eficaz; así como para mejorar tratamientos ya existentes (eficacia, accesibilidad a los mismos, costos, seguridad, entre otros). Estas propias necesidades crean oportunidades científicas o económicas. Al coincidir todas, surgen proyectos, que estratégicamente tienen como fin el registro de un nuevo medicamento, pero para alcanzar ese fin se debe transcurrir por múltiples etapas. Según el punto de vista de la farmaindustria son cuatro etapas clásicas: búsqueda del principio activo o fase de descubrimiento o de investigación básica, fase preclínica, fase clínica y fase de registro, lanzamiento al mercado del producto, su comercialización, y estudios posregistro (MSD Salud, 2015; Rendo, 2015). Todo esto es conocido como *proceso de desarrollo del medicamento* (Fig. 6.1).

Este es un proceso largo, trabajoso y de riesgo económico, pues se estima que no más de 250 de cada 10 000 moléculas estudiadas en la etapa de la investigación básica pasan a la etapa preclínica (MSD Salud, 2015). Mientras otros plantean que solo una de esas 10 000 moléculas logran registrarse y lanzarse al mercado (Rendo, 2015). A esto habría que añadirle, que algunos de estos medicamentos que logran comercializarse, deben retirarse del mercado por presentar reacciones adversas no compatibles con su uso en humano, descubiertas en los estudios de poscomercialización o en las acciones de farmacovigilancia. En este capítulo, por razones obvias, solo se abordarán los aspectos de la etapa clínica del desarrollo de un medicamento.

Clásicamente la etapa clínica del desarrollo de un medicamento se ha descrito como un proceso temporal en el cual se definen cuatro fases, desde la I a la fase IV. En el 2008 durante la Tercera Reunión Anual del grupo de trabajo Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies (MDNTC) se discutió la metodología de los estudios clínicos y se hizo hincapié en los de fase 0 (Kumar, 2009), para estudios de moléculas para tratamiento del cáncer. Este tema había sido objeto de debate desde su aprobación en el 2004 por la Food and Drug Administration (Twombly, 2006).

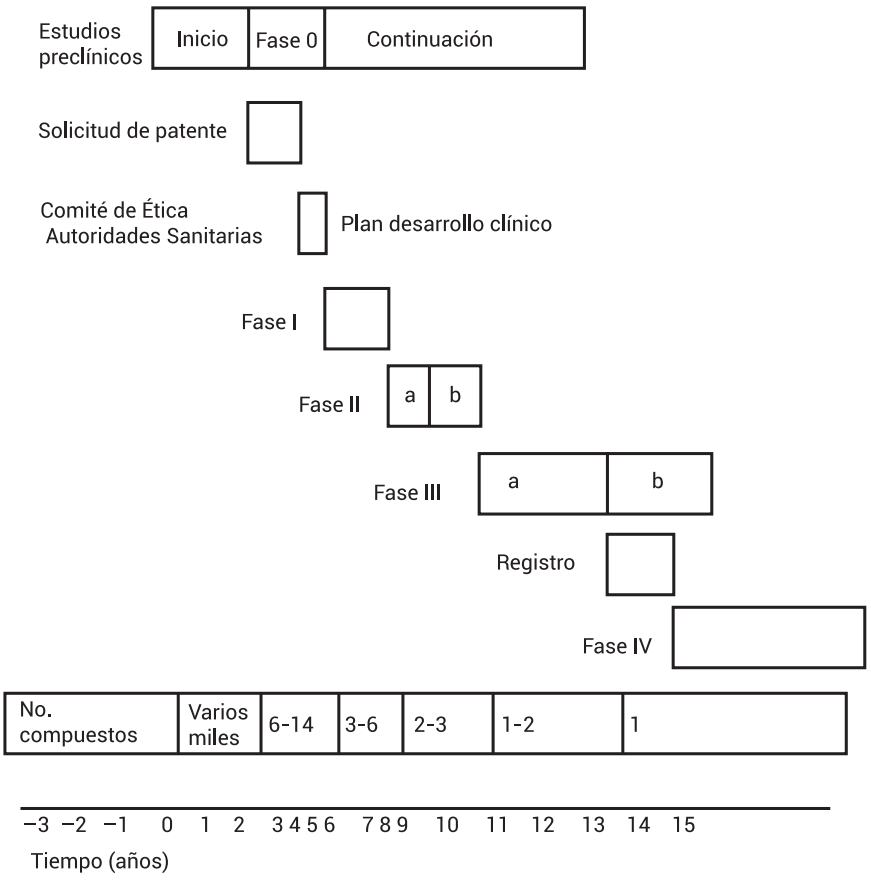


Fig. 6.1. Secuencia de etapas en el desarrollo de un nuevo medicamento. Tomado de Bakke, O. M. (1994). *Ensayos clínicos con medicamentos*.

Es importante aclarar, según se plantea en la Guía E8 de la Conferencia Internacional de Armonización, que aplicar las fases del desarrollo de un medicamento como elemento de clasificación de ensayos clínico no es adecuado, pues realmente no existen ensayos clínicos tipo fase I o fase II (sino ensayos que son de un tipo particular de diseño que se realizan en la fase I o II), por lo que es preferible cuando se vayan a clasificar los ensayos clínicos según su tipo se utilice la clasificación propuesta por esa misma guía y que fue explicada en el capítulo 5, y se hable de ensayos de farmacología humana, de exploración terapéutica, de confirmación terapéutica y de uso terapéutico.

Cuando ambas formas de agrupar los ensayos clínicos se correlacionan (Fig. 6.2) se pone de manifiesto, que las fases y los tipos de estudios pueden coincidir en el tiempo y hasta puede considerarse erróneamente que estas coincidencias las hacen sinónimas, pero por concepto no lo son, ya que aunque la mayoría de los ensayos de farmacología humana se realizan en la fase I, pueden también en esa fase hacerse alguno de exploración terapéutica. De la misma manera, en la fase III, se realizan la mayoría de los ensayos de confirmación terapéutica, pero según la estrategia de desarrollo del producto en esta fase pueden realizarse algunos estudios de farmacología humana, tales como interacción medicamentosa con alimentos o farmacocinética con poblaciones especiales, entre otros. Incluso puede agregarse algo más. En fases avanzadas del desarrollo clínico de un producto, aparentemente puede regresarse atrás y tener la necesidad de realizar estudios correspondientes a la etapa preclínica del desarrollo (véase Fig. 6.1) como son estudios químicos farmacéuticos como, por ejemplo, una nueva formulación del producto o concluir estudios de toxicología crónica.

Por tener que realizar estudios de la llamada *preclínica*, durante una de las fases clínicas del desarrollo del medicamento es que en las Buenas Prácticas Clínicas aprobadas en la Conferencia Internacional de Armonización no se habla de estudios preclínicos si no de estudios no clínicos. De allí que la estrategia de desarrollo de un fármaco es un proceso integral, con diferentes estudios ubicados en una secuencia lógica, destinados a obtener la información necesaria para la realización de los siguientes pasos y así asegurar el fin, el registro del producto de investigación en el menor tiempo posible.

Teniendo en cuenta que en los últimos años, fundamentalmente las agencias reguladoras del medicamento, se han centrado más en denominar a los ensayos clínicos según el objetivo que se proponen, ya sea explorar o confirmar, más que en la fase del desarrollo en que se encuentra el producto en investigación, se abordarán algunas de las características de estas, según correspondan en la fase de su desarrollo.

Fases del desarrollo de un medicamento

Dentro de las propias fases del desarrollo de un medicamento hay autores que la subdividen, por ejemplo, la fase II, en IIa y IIb, mientras que la fase III, igualmente la subdividen en fase IIIa y IIIb (Martínez, 2010; Hernández, 2016). Otros los dividen en ensayos de fases tempranas, fase I y fase IIa y los de fases tardías, en fases IIb, III y IV (Cuevas, 2016; Proyecto Best, 2017). A continuación se describen las características generales de los ensayos que se realizan en cada una de estas incluyendo la fase 0.

Fase 0 del desarrollo clínico de un medicamento

Los estudios que se realizan en la fase 0 permiten una evaluación muy temprana y rápida de una nueva molécula en humanos. Se evalúan aspectos fundamentales, principalmente de propiedades farmacocinética tales como absorción oral, biotransformación, velocidad de excreción, entre otros, así como algún elemento de farmacodinamia.

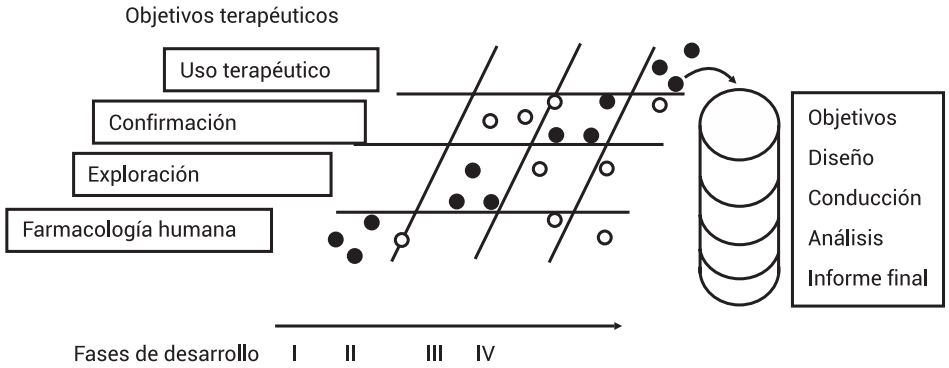


Fig. 6.2. Correlación entre las fases de desarrollo de un ensayo clínico y los objetivos de investigación. Tomado de: Consideraciones generales sobre ensayos clínicos. Internacional Conference of Harmonization (ICH) 1997.

Esto se logra a través de la administración de dosis subterapéuticas (microdosis) en un periodo de tiempo corto a un número pequeño de personas. Estos estudios no tienen propósito diagnóstico o terapéutico.

Al realizarse evaluaciones de varias moléculas a la vez, permite eliminar tempranamente las de peores resultados farmacocinéticos o farmacodinámicos. Pueden contribuir a evaluar los efectos de un agente a nivel molecular, seleccionando de un grupo de ellos, el mejor y aportar en la optimización de la selección, las dosis iniciales de los estudios fase I. Permite desarrollar esquemas de escalado de dosis más apropiados, pues estas dosis pueden ser escaladas de forma menos abruptas en el tiempo y encontrar de forma más segura la mayor dosis con aceptable nivel de eventos adversos para el paciente.

Los ensayos clínicos fase 0 pueden facilitar la selección racional de un fármaco, identificar fallos terapéuticos más tempranamente y disminuir el tiempo de culminación del proceso de desarrollo de un medicamento, fundamentalmente para el cáncer. Brindan también un razonamiento inicial y una guía para el desarrollo de obtención de un fármaco basado en estudios humanos y no en estudios demográficos. Los resultados de ensayos clínicos fase 0 pueden elevar la eficiencia y la probabilidad de éxito de ensayos posteriores (LoRusso, 2009).

Fase I del desarrollo clínico de un medicamento (tipo de ensayo de farmacología humana según ICH 1996)

Los ensayos en fase I se caracterizan por ser investigaciones donde se administra por primera vez al ser humano, el medicamento en estudio, conocidos también como ensayos de primera administración en el humano (First in Human Trials *o* FIH) y recogen datos para determinar si se continua o no el desarrollo clínico del medicamento. (Otros aspectos del diseño de estos ensayos en fase I se abordan en el capítulo 7).

En esta fase se van identificado todos los ensayos de farmacología humana. Los sujetos de investigación son generalmente voluntarios sanos, aunque en determinadas ocasiones se utilicen pacientes directamente. Esto último se aplica, por ejemplo: con quimioterápicos antineoplásicos, donde las primeras pruebas se realizan en pacientes con cáncer o candidatos a fármacos contra el sida, entre otros. Su objetivo principal es verificar que el fármaco es tolerado de manera satisfactoria utilizando diseño de escalado de dosis para determinar la máxima dosis tolerada. Se denominan *ensayos de tolerancia*. También se pueden realizar estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los estudios en esta fase se suelen desarrollar en unidades especializadas. Generalmente vinculadas a una unidad de cuidados intensivos.

Al ser estos los estudios de primera dosis en el humano, revisten gran importancia y cuidado con respecto a la seguridad. Un ejemplo, no el único, sino el más reciente publicado, son los hechos acaecidos con los estudios de escalados de dosis del BIA 10-2474, un producto que provocó la muerte de un hombre y graves daños neurológicos en otros cuatro (Salud y Fármacos, 2017). Ensayo clínico dirigido por los laboratorios de investigación Biotrial en Rennes, Francia:

> "[…] A partir de estos hechos la EMA (European Medicne Agency), ha emitido reglas más estrictas para los ensayos clínicos que testan medicamentos por primera vez en humanos. La directriz, que fue emitida el 25 de julio de 2017, entró en vigor en febrero de 2018. Su objetivo, proteger mejor a los participantes en esos primeros estudios en humanos, a menudo voluntarios sanos que reciben una recompensa financiera" (Salud y Fármacos, 2017).

Por ello no debería ser recomendable aplicar técnicas de determinación de la primera dosis en el humano, para el inicio del escalado, como plantea Tordera y Poveda cuando expresan:

> "[...] para iniciar el experimento, se suele utilizar los datos de dosis máximas tolerables en animales. Se comienza con 1-2% de esta dosis y se va aumentando hasta un 10-16% como máximo" (Tordera y Poveda, 2010).

Sugerencias como estas se pueden encontrar en otros textos, pero se considera a la luz actual del desarrollo de los ensayos clínicos, utilizar guías como las que abordan a continuación.

Determinación de la primera dosis de administración en el humano

Este tema ha sido controversial por la escasa bibliografía existente. Antes de ser publicadas las guías de la Food and Drug Administration (2005) y European Medicine Agency (2007), lo más usual era utilizar como primera dosis de administración en el humano para productos no oncológicos, una fracción de la mayor dosis que no presentó efectos adversos, en la especie animal más sensible, la denominada dosis *Non-Observed Adverse Efect Level* (NOAEL). Otra opción era aplicarle a la dosis definida como NOAEL, un factor de seguridad, dividirla por un número generalmente igual o superior a 10, al que también se le llamaba *el factor de incertidumbre o de variabilidad interindividual* y así se obtenía la primera dosis.

Estas guías han brindado más información para este asunto y teniendo en cuenta que para este tema aún no existe total claridad, se aborda a continuación como ejemplo práctico, el algoritmo que plantea la guía de la Food and Drug Administration (Fig. 6.3) (Hernández, 2017).

Como plantea el algoritmo, el primer paso es contar con la NOAEL, nivel de dosis en la que no se observan eventos adversos, en estudios de toxicidad en animales a dosis repetidas. La Food and Drug Administration plantea que se realicen estudios en dosis repetidas al menos en dos especies de animales (roedores y no roedores). Después que se disponga de la NOAEL se convierte la misma en la dosis equivalente en humano; para esto se utiliza una tabla de conversión de las dosis en animales al humano (Tabla 6.1).

Por ejemplo, si se tiene una NOAEL en ratas a dosis repetidas de 28,5 mg/kg de peso, daría lugar a una dosis equivalente en humano de 4,56 mg/kg (multiplicar la NOAEL de 28,5 por el valor de conversión en ratas, 0,16). La Food and Drug Administration recomienda seleccionar la menor dosis si hay resultados de varias especies. Seguidamente se debe seleccionar un factor de seguridad y dividir por la dosis equivalente en humano. Este factor de seguridad, también llamado de incertidumbre, es generalmente 10, aunque puede ser mayor, de 100, como en las microdosis y su objetivo es tener en cuenta la variabilidad interindividual de los voluntarios sanos (idiosincrasia respecto a su farmacocinética y farmacodinamia). Siguiendo el ejemplo, al dividir la dosis equivalente en humano por el factor 10, daría una dosis de 0,45, aproximándolo a 0,5 mg/kg o 0,4 mg/kg en dependencia de las evidencias de los estudios de toxicología preclínica. La Food and Drug Administration recomienda aproximarse al valor menor para brindar mayor

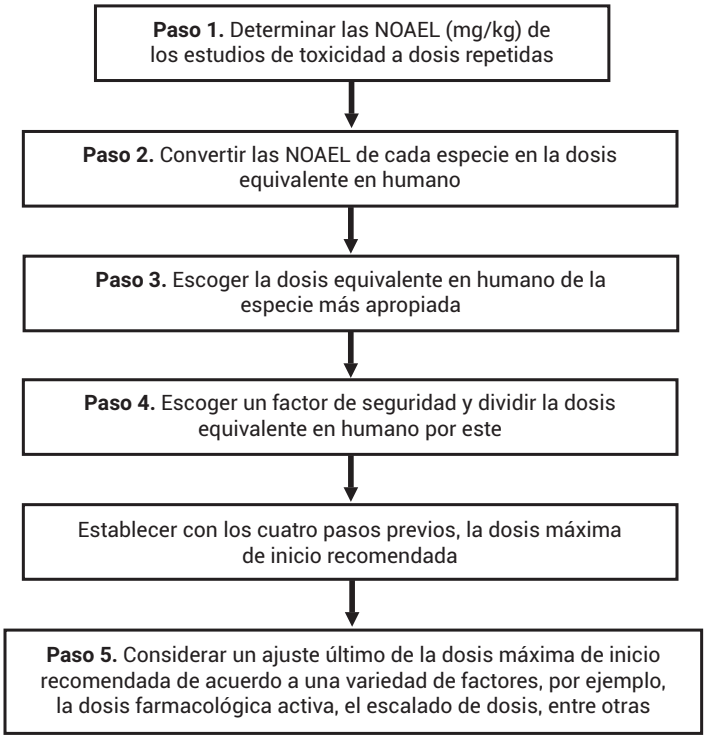


Fig. 6.3. Guía para la selección en cinco pasos de la dosis inicial en humanos.

Tabla 6.1. Conversión de la dosis en animales (en mg/kg) a dosis equivalente en humanos (en mg/kg), asumiendo un peso de 60 kg en humanos. Se muestran como ejemplo los animales más utilizados en investigación*

Especie animal	Dosis equivalente en humano = multiplicar la dosis en animal por...
Conejo	0,32
Mono (macacos)	0,32
Perro	0,54
Rata	0,16
Ratón	0,08

* Ver conversión de dosis de otros tipos de animales en la guía FDA (2005).

seguridad al voluntario sano. Para un adulto sano de 70 kg de peso la máxima dosis de inicio recomendada sería de 28 mg/kg, la cual constituye la dosis de inicio para el escalado de dosis.

La Food and Drug Administration recomienda que como quinto paso (véase Tabla 6.1) se tenga en cuenta, las dosis mínimas farmacológicas activas, en especies más sensibles, o sea, organismos más parecidos al hombre que pudieran haberse determinado y que a partir de allí, se desarrolle el algoritmo, y que si es una máxima dosis de inicio recomendada menor, sea la utilizada para el inicio del escalado, de manera que sea lo más conservador posible.

Posterior a la publicación de la guía de la Food and Drug Administration, se publica la guía de la European Medicine Agency 2007. Su propósito es tratar de minimizar y manejar factores de riesgo de producto químicos farmacéuticos y biológicos más complejos, como los oncológicos. Utiliza, entre otros, los resultados de farmacocinética para determinar la primera dosis, lo que no hace la agencia de Estados Unidos. Es por ello que resulta más recomendable para la determinación de la primera dosis para este tipo de producto. Se recomienda revisar la regulación European Medicine Agency 2007 correspondiente. Otros aspectos muy importantes a planificar en este paso es el tipo de escalado a utilizar y los criterios de interrupción.

En la fase I se realizan fundamentalmente ensayos de farmacología humana, entre los que se pueden citar:

– Estudios para la seguridad: una vez determinada la primera dosis en el humano se pueden realizar los estudios de tolerancia, primeros en la fase I. En estos se usan diseños de escalado ascendente de dosis única y de dosis múltiples (véase capítulo 7). Brindan información preliminar sobre el efecto terapéutico y seguridad del producto, así como de la administración más apropiada para los ensayos posteriores.
– Estudios de farmacocinética: tienen como meta en esta fase determinar un grupo de parámetros farmacocinéticos, que expresan los resultados de los diferentes procesos a que son sometidos los medicamentos una vez que han sido administrados. Los procesos son: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos parámetros pueden ser determinados realizando diferentes tipos de ensayos, como son los ensayos de: dosis única por vía oral e intravenosa, proporcionalidad de dosis, dosis múltiples, estudios de variación intraindividual e interindividual, balance total con marcaje radioactivo, interacciones farmacocinéticas, biodisponibilidad, bioequivalencia (el diseño de algunos de estos estudios se explican en los capítulo 7 y 39**).** Los últimos cinco estudios de manera general, no son los primeros en realizarse y en ocasiones, se realizan en fase más adelantas del desarrollo del medicamento. El objetivo de su realización, fundamentalmente, de los tres primeros, es la obtención de diferentes variables farmacocinéticas:
  - Concentración máxima del fármaco (Cmáx).
  - Tiempo para alcanzar la concentración máxima del fármaco ($T_{Cmáx}$).
  - Área debajo de la curva (A_{VC}).
  - Tiempo de vida media ($t_{1/2}$).
  - Duración del efecto biológico.
  - Acumulación.
  - Unión a las proteínas plasmáticas.
  - Inducción de enzimas microsomales.
  - Sinergismo.
  - Tolerancia.
  - Taquifilaxia.

  Las que permitirán en esta misma fase o más frecuentemente en fases más avanzadas, la información necesaria para la continuación de otros estudios farmacocinéticos.
– Estudios de farmacodinamia: por último, los estudios de farmacodinamia en la fase I, aunque pueden realizarse también en la fase IIa, depende de la estrategia del producto, tienen como meta fundamental, determinar si la nueva sustancia presenta la actividad farmacológica esperada. Estos estudios se pueden realizar de dos formas: integrados a los estudios anteriores de seguridad y farmacocinética o de manera independiente una vez terminados estos.

Con toda la información obtenida de los estudios de farmacología humana realizados en la fase I o con la mayoría de esta información, ya que no siempre hay que realizar todos estos estudios, algunos pueden realizarse en otras fases, se continúa hacia la fase II, que son los estudios de exploración terapéutica.

Fase II del desarrollo clínico de un medicamento (tipo de ensayo de exploración terapéutica según ICH 1996)

En esta fase del desarrollo de un nuevo medicamento, la evaluación se realiza de manera general en personas con la enfermedad o entidad clínica de interés. Se utilizan diseños de ensayos clínicos no controlados o controlados (siempre que sea metodológica y éticamente aceptable, se utiliza como control un placebo) y con asignación aleatoria a los tratamientos en dependencia de si es fase IIa o IIb. Resulta un poco difícil deslindar ambas etapas. Esta clasificación resulta más teórica y metodológica, que práctica y regulatoria (de manera didáctica se describirán separadas):

– Fase IIa del desarrollo clínico de un medicamento (exploración terapéutica): en esta se evalúa el efecto

farmacológico y su relación con la dosis, demostrado en la preclínica. Puede realizarse en personas sanas o enfermas en dependencia del efecto que se pretenda demostrar, por ejemplo, se puede evaluar el efecto diurético en un voluntario sano, pero solo se puede estudiar un efecto antiinflamatorio en un paciente aquejado de un proceso inflamatorio. En esta fase se utiliza con frecuencia el diseño de estudio piloto o prueba de concepto (utilizado frecuentemente en los ensayos de vacunas), es un diseño no controlado en una muestra pequeña de pacientes en una población muy homogénea, donde se maximiza la validez interna. Los resultados con estos estudios permiten la toma de decisión de si seguir el programa clínico con el producto en estudio o detenerlo. Además, posibilita solo exponer a un pequeño grupo de humanos a un producto en investigación del que se tiene poca información. La comparación contra el placebo puede utilizarse si se justifica metodológica y éticamente.

– Fase IIb del desarrollo clínico de un medicamento (exploración terapéutica): los estudios fase II b son estudios más prolongados, con mayor número de pacientes que en la fase IIa, por lo general usan grupo control. Comparan la sustancia activa con una sustancia de referencia, con placebo o con control negativo. Las poblaciones en estudio son más homogéneas, con criterios de inclusión y exclusión más estrictos que la fase III, para de esta forma poder detectar el potencial terapéutico y permitir el mayor control de las variables y logra igualmente mayor validez interna.

En estos ensayos las variables de evaluación no necesariamente reflejan la respuesta clínica que se espera encontrar en un tratamiento y que sea relevante desde el punto de vista médico. En ocasiones estas variables, llamadas "duras", requieren un mayor tiempo de evaluación. En el caso de los estudios de fase IIb, se necesita una evaluación en un tiempo razonablemente corto, por ejemplo, en el caso de la evaluación de un trombolítico, se puede utilizar la variable permeabilidad del vaso para comprobar que en efecto la sustancia posee este efecto. Pero si se quiere demostrar la eficacia del producto en la disminución de la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares a corto, mediano y largo plazo, la variable de respuesta que sería la sobrevida, requiere un mayor periodo de estudio. Por esto en esta fase es frecuente el uso de variables subrrogadas o intermedias con el objetivo de obtener resultados a más rápido y a corto plazo.

En esta etapa son frecuentes los estudios de búsqueda de dosis, que tienen por objetivo evaluar la relación que existe entre la dosis administrada y el efecto obtenido, este diseño también es conocido como estudios de dosis-respuesta. Hay dos tipos: los de dosis escalonada y los de dosis fija. Los primeros permiten determinar la variabilidad interindividual y se acercan más a la práctica clínica, pero el diseño es menos potente, pues no necesariamente tiene que ser controlado. Se caracterizan por ir incrementando la dosis (escalado), en un mismo grupo de pacientes, hasta obtener el efecto buscado con importancia clínica, sin que existan reacciones adversas no aceptables; y el de dosis fija es con varios grupos de pacientes a los que se le asignan de manera aleatoria dosis predeterminadas, generalmente se hace controlado contra el medicamento *gold standar* o placebo. El diseño es más sólido, pero tienen el inconveniente de necesitar una muestra de mayor tamaño. Generalmente para disminuir este problema se hacen diseños cruzados con periodos de lavados adecuados al tratamiento estudiado (véase capítulo 7).

Variables de ensayos de dosis-respuesta

De los ensayos de dosis respuesta o de búsqueda de dosis se obtienen un grupo de variables que sirven, con posterioridad, para diseños de fases avanzadas, estos son: dosis máxima no eficaz, dosis mínima eficaz, dosis máxima eficaz, dosis máxima tolerable, margen terapéutico y dosis terapéutica.

Además, en estos estudio de búsqueda de dosis se debe determinar también el régimen de dosificación o de pauta terapéutica, que no es más que un grupo de información necesaria relacionada con la dosis en cuestión, estas son: dosis a administrar (inicial, de ataque y de mantenimiento), intervalo entre dosis, tiempo de administración de cada dosis (hora y relación con las comidas), vía y modo de administración

Se muestra el algoritmo adecuado para la determinación del esquema de dosis o pauta terapéutica (Fig. 6.4).

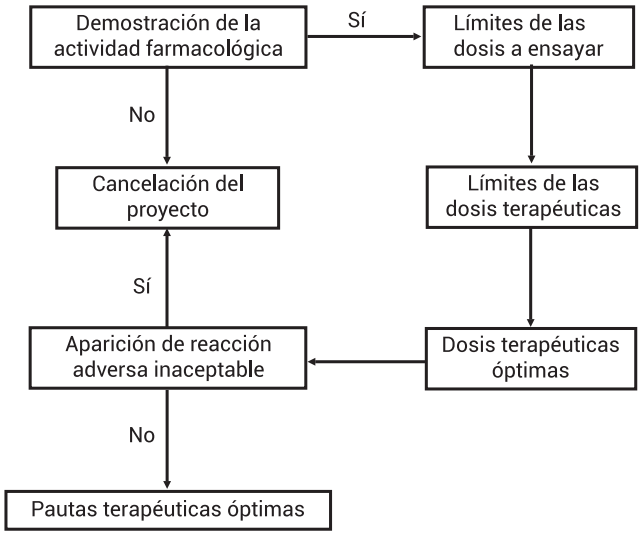


Fig. 6.4. Esquema estratégico de búsqueda de pauta terapéutica.

Estos estudios de exploración terapéutica tienen dos grandes metas, la primera: demostrar que la droga tiene la actividad farmacológica exhibida durante la fase I, y si en esta no se pudo medir, la exhibida en los estudios no clínicos, y la segunda; después de comprobar esta actividad, comenzar con los estudios de régimen de dosificación o de pauta terapéutica, que permiten planificar estudios en fase III, confirmatorios, mejor diseñados. De igual manera si se necesitaran, se continúan con algunos estudios farmacocinéticos aún pendientes.

No resulta obvio explicar que la mayoría de los productos en investigación en fase I pasan a la siguiente fase, mientras que las más bajas tasas de éxito (31%) se producen en la investigación de la fase II, donde las dificultades en obtener datos preliminares de eficacia impiden que se pueda proceder a los grandes estudios de fase III (Wechlers, 2017). La Food and Drug Administration (2017) expone la evidencia negativa de 22 productos, medicamentos, vacunas y equipos médicos, que pasaron de fase II a la fase III, y en esta no fue posible la confirmación de los resultados de la fase II, de eficacia o seguridad o de ambas, lo que trajo como consecuencia pérdida de tiempo, dinero y lo que es peor, exponer a un número importantes de pacientes a un producto al que no se le exploró adecuadamente sus variables de eficacia y seguridad, lo cual viola toda ética de investigación clínica.

Fase III del desarrollo clínico de un medicamento (tipos de estudios de confirmación terapéutica según ICH, 1996)

Esta es la fase más extensa del programa de desarrollo de un producto médico. En esta se realizan los estudios de confirmación terapéutica, que tienen como objetivo determinar, comprobar y confirmar la eficacia y seguridad de un fármaco frente a otro con eficacia comprobada. Presentan una hipótesis predefinida que se deriva del objetivo principal del ensayo y que es rechazada o aceptada una vez que haya finalizado la ejecución del estudio y se realice el procesamiento estadístico. Permite identificar también una estimación de la frecuencia de los eventos adversos más frecuentes.

Como regla, al proporcionar firme evidencia de eficacia y seguridad, deben ser diseñados y conducidos con estándares altos de calidad. Para cumplir con ello, son importantes los estudios comparados, controlados y aleatorizados. Siempre que sea posible enmascarado, con una muestra de cientos a miles de pacientes, con variable principal de respuesta lo más objetiva posible. Esta variable es la denominada en inglés *end point*. La misma debe ser capaz de proporcionar una evidencia estadística y clínicamente relevante relacionada directamente con el objetivo principal del ensayo. El tipo de diseño utilizado debe quedar justificado en el protocolo. Al ser un estudio comparado contra la terapéutica estándar (*gold standard*) de la práctica médica real, posibilita determinar si puede sustituirla o no.

Por otra parte, la población de estudio es más heterogénea que en la fase II, debe ser representativa de la población general a la que irá dirigida el producto de investigación. Utiliza criterios más flexibles de inclusión y exclusión, para que sus resultados se parezcan más a los de la población futura a tratar. Tienen una mayor validez externa (aunque se debe tratar de lograr un equilibrio entre la validez interna y externa, lo que no siempre es posible), de forma tal que los resultados de eficacia se acerquen a los de la efectividad. Participan, por lo general, varios sitios clínicos por lo que son multicéntricos.

Aunque en todos los ensayos clínicos resulta muy importante garantizar la adherencia al tratamiento de los pacientes incluidos, para disminuir las pérdidas, en este tipo de ensayo pivotal, cobra más importancia, pues una disminución de la potencia del mismo, pudiera permitir, no poder testar como positivo una intervención que pudiera serlo, lo que provocaría la pérdida de un resultado de importancia clínica para los pacientes, al no poder obtener el registro sanitario. Definitivamente estos estudios:

> "[…] deben ser suficientes para responder cada pregunta clínica clave relevante, que confirme la eficacia y seguridad, de manera clara y concluyente. Además, es importante que se entiendan y expliquen las bases para la generalización a la población de pacientes prevista" (ICH E8, 1997).

Al igual que la fase II, la fase III del desarrollo de un producto médico tiene dos etapas:

- Fase IIIa: son estudios comparativos que generan la información necesaria sobre la eficacia y seguridad del producto. Permiten el registro sanitario. Son estudios pivotales y por su objetivo estudios confirmatorios.
- Fase IIIb: son estudios complementarios que se realizan con el fin de ampliar la información disponible para una indicación propuesta para registro o para satisfacer regulaciones locales.

Finalmente, después de abordados los elementos teóricos-metodológicos de los ensayos clínico que se realizan en las tres fases del desarrollo de un producto médico se puede resumir que los estudios en fase I deben proporcionar datos suficientes para diseñar un protocolo adecuado para los estudios en fase II. Al final de la fase II se debe

disponer de datos farmacológicos suficientes para suponer, aunque no demostrar, que el fármaco es eficaz y valorar las reacciones adversas más frecuentes. Al terminar la fase de desarrollo III se espera haber obtenido información suficiente sobre la seguridad y eficacia del fármaco para solicitar su registro.

Después de concluidos los estudios de las fases I, II y III, el laboratorio farmacéutico o el centro productor que ha desarrollado el nuevo fármaco reúne toda la información obtenida, no solo la clínica, sino también toda la información farmacéutica, preclínica toxicológica y farmacológica y la presenta en forma de expediente a la autoridad sanitaria, en Cuba, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), esta autoridad es la encargada de notificar en un determinado tiempo la aceptación o rechazo del registro sanitario del producto evaluado (véase capítulo 36). Si el producto es aceptado y obtenido el registro, se inicia su comercialización y con ello la fase IV de su desarrollo.

Fase IV del desarrollo clínico de un medicamento (según ICH, estudios de uso terapéutico)

Son los llamados estudios de poscomercialización que permiten conocer mejor el perfil de seguridad de un producto en la indicación aprobada y la eficacia en condiciones habituales de uso (efectividad). Son estudios a gran escala que se realizan una vez que se registra y se comercializa un fármaco. Uno de sus objetivos es ampliar la información disponible de la fase III. El objetivo de la mayor parte de estos estudios es el *uso terapéutico* y algunos de estos estudios permiten evaluar el impacto en indicadores de salud como la morbilidad y la mortalidad. En el capítulo 42 se abordará con más profundidad esta fase del desarrollo de un medicamento.

En la tabla 6.2 se resumen los aspectos y características de las fases tradicionales del desarrollo de un producto médico.

Tabla 6.2. Resumen de las características principales de los ensayos clínicos que se realizan en las diferentes fases del desarrollo clínico de un medicamento

Fases	Tipos de estudio	Características
Fase I	Estudios de farmacología humana. Primera administración en el humano*	Sujetos: número reducido (decenas). Voluntarios sanos excepto en oncología o si se trata de fármacos con una toxicidad inaceptable en personas sana, se estudian en pacientes Objetivo: evaluar seguridad y tolerancia. Definir la dosis máxima tolerada (DMT) Tipo de ensayo: exploratorio Oncología: identificar la dosis con toxicidad limitante y llegar a una dosis recomendada para los estudios de fase II. Conocer PD y PK en el humano
Fase II	Estudios exploratorios. Pequeños ensayos para evaluar la nueva terapia	Sujetos: número bajo de sujetos (de decenas a cientos) Objetivos: primera evaluación de la eficacia. Ampliar conocimientos sobre seguridad (determinar incidencia de efectos adversos), PD y PK Evaluarla dosis-respuesta e identificar la dosis que será evaluada en los ensayos fase III Tipo de ensayo: exploratorio
Fase III	Estudios confirmatorios. Grandes ensayos. Comparar la nueva terapia *vs.* la estándar	Sujetos: número elevado de pacientes (cientos a miles) Objetivo: confirmar eficacia comparada (frente a placebo o frente a fármaco *gold standard*). Detección de efectos adversos frecuentes y poco frecuentes (uno por mil) Tipo de estudios: confirmación terapéutica
Fase IV	Estudios de uso terapéutico. Ensayos clínicos en condiciones de uso autorizadas	Sujetos: número amplio de pacientes (miles) Criterios de selección lo más amplios posibles. Eficacia y seguridad (reacciones adversas muy poco frecuentes) en determinadas condiciones de uso o comparadas frentes a otras terapias existente. Son frecuentes los diseños observacionales Tipo de ensayo: uso terapéutico

*Siempre y cuando no se hayan realizado estudios de fase 0. Tomado y modificado de: Martínez, N. C. (2010). *Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. Astella Pharma S.A.

Capítulo 7. Diseños de ensayos clínicos

Martha María Fors López
Carmen Valenzuela Silva

La definición de ensayo clínico, utilizada por Laporte plantea, entre otros aspectos, que el ensayo clínico es un: "[...] Experimento planificado [...], cuidadosa y éticamente diseñado [...]" (Laporte, 1998).

Desde su definición se conciben los elementos del diseño. La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo, dependen sustancialmente de su diseño (Buenas Prácticas Clínicas. Documento de las Américas, 2005).

Se debe asegurar que el estudio se diseñe de manera que conduzca a resultados inequívocos y debe representar un equilibrio o compromiso entre la minimización del daño, tiempo de desarrollo, número de sujetos y costo, y la maximización de la protección al sujeto, de la razón de reclutamiento, de la efectividad y satisfacción de las partes (Fig. 7.1).

Factores que influyen en la selección de los diferentes tipos de diseños

La selección de un diseño determinado para la planificación y el desarrollo de un ensayo clínico, está influenciado en un grupo de elementos:

- Objetivos.
- Expectativas.
- Población disponible.
- Impacto en la práctica médica.
- Posibilidad de enmascaramiento.

Clasificación general de los diseños de ensayos clínicos

En este capítulo se abordarán diferentes diseños según la siguiente clasificación general (Fig. 7.2):

- Diseños tradicionales: tamaño de muestra calculado de antemano y realización de un análisis después que todas las personas sean incluidas y evaluadas.
- Diseños adaptativos: análisis de datos acumulados y tomar decisiones interinas y modificación del curso del estudio (paradas tempranas, selección de dosis y adaptación del tamaño de la muestra).

El diseño de un ensayo clínico es muy importante para establecer la integridad de los datos y la credibilidad de la información en un estudio. El estudio debe centrarse en encontrar una opción de tratamiento que mejore el bienestar de una población a través de la evaluación de diversos parámetros del estudio, incluida la seguridad de la alternativa terapéutica evaluada, así como los beneficios y los riesgos potenciales.

Los diseños comparativos en ensayos clínicos son fundamentales sobre todo por su robustez y el empleo de un método científico comprobado. El objetivo principal de la mayoría de ellos es proporcionar una evaluación imparcial de los méritos de usar una o más opciones de tratamiento para una enfermedad o condición de interés determinada.

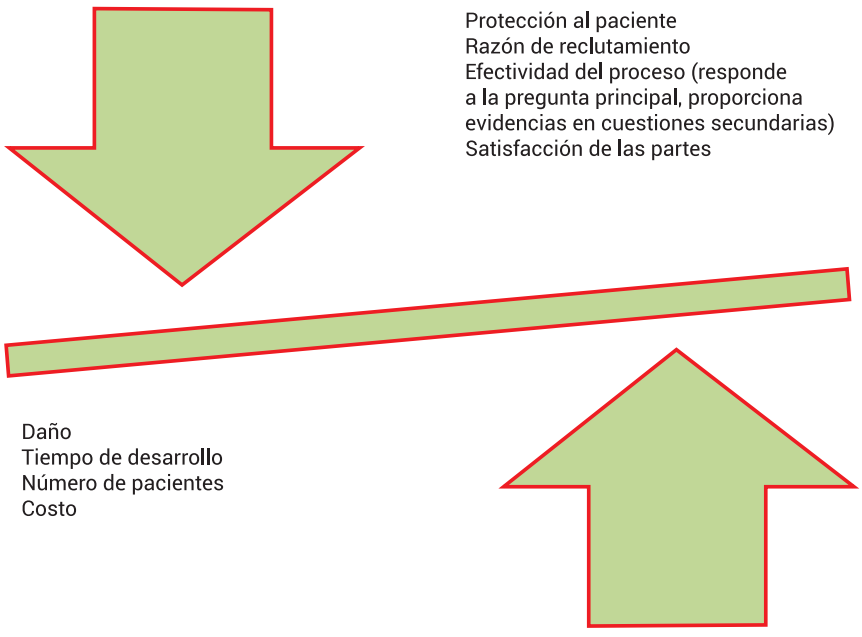


Fig. 7.1. Esquema de compromiso entre los diferentes elementos a considerar en el diseño de un estudio clínico.

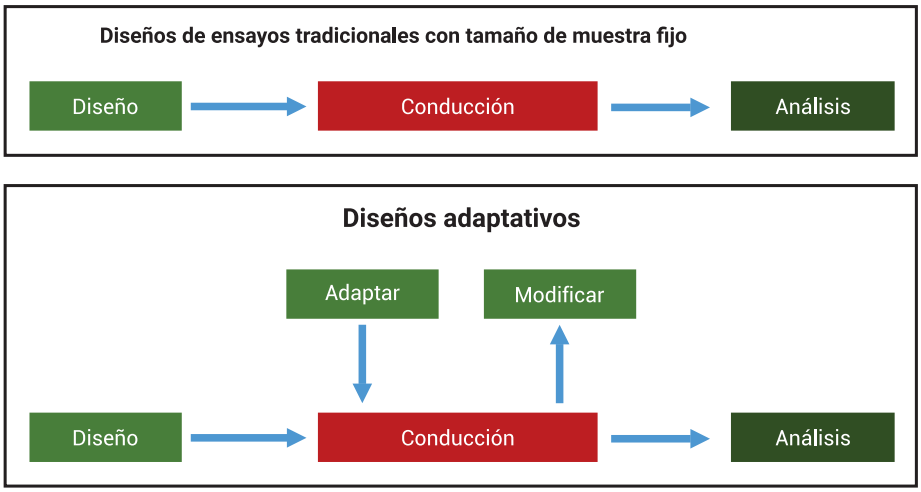


Fig. 7.2. Tipos generales de diseños. Adaptado de: Pallmann *et al.* (2018). BMC Medicine.

Tipos de comparaciones

Estudios para mostrar superioridad

Un estudio de superioridad pretende demostrar la superioridad de una nueva terapia en comparación con la mejor terapia establecida o placebo. Es necesario especificar en este caso cuál es la magnitud que se considerará clínicamente relevante. ¿Por cuánto se considerará que la nueva terapia será mejor que la terapia de referencia? A este efecto o magnitud de diferencia se le denomina "diferencia clínicamente relevante ($\Delta > 0$)" (Peralta *et al.*, 2016) (Fig. 7.3).

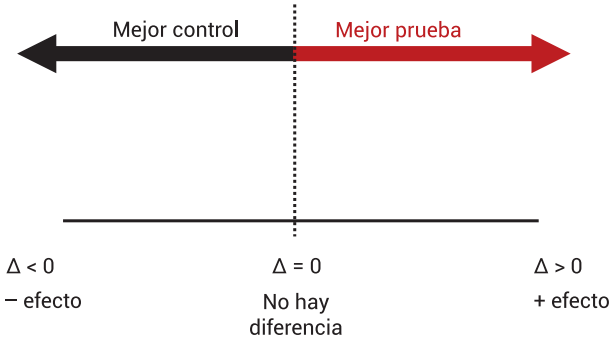


Fig. 7.3. Estudio para mostrar superioridad.

Estudios para mostrar equivalencia

El propósito de un estudio de equivalencia es establecer efectos idénticos de los tratamientos que se comparan. Idéntico en este caso significa la admisión de una diferencia que no es relevante desde el punto de vista clínico. Se acepta que son equivalentes si la diferencia de efectos entre las terapias se encuentra dentro de un intervalo pequeño ($-\Delta_E$ a $+\Delta_E$) (Fig. 7.4).



Fig. 7.4. Estudio para mostrar equivalencia.

Un estudio de equivalencia sería relevante si la nueva terapia fuera más simple, estuviera asociada a menos efectos secundarios o menos cara, e incluso si no se esperara que tuviera un efecto terapéutico mayor (Peralta *et al.*, 2016).

Estudios para mostrar no inferioridad

El estudio de no inferioridad, que se relaciona con el análisis de equivalencia, no tiene como objetivo mostrar la equivalencia, sino solo mostrar que la nueva terapia no es peor que la terapia de referencia. La no inferioridad de la nueva terapia sería entonces demostrada si el límite inferior de confianza para la diferencia en el efecto entre las terapias resulta estar por encima de $-\Delta_{NI}$. (Peralta *et al.*, 2016) (Fig. 7.5).

La especificación del margen de no inferioridad es difícil. Hay que definir qué tanto menos se puede sacrificar el efecto respecto a la terapia estándar y que siga siendo clínicamente relevante.

De manera comparativa se resumen las hipótesis estadísticas en cada uno de los casos (Tabla 7.1).

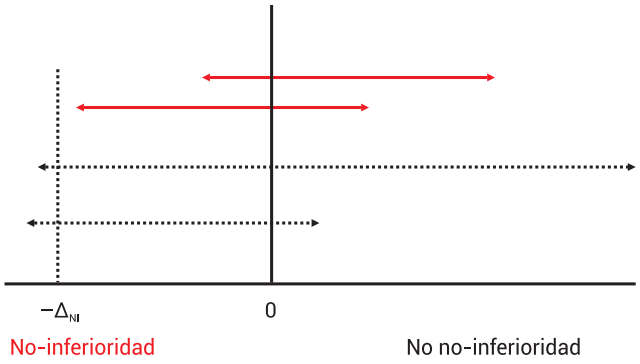


Fig. 7.5. Estudio para mostrar no inferioridad.

Existen varios tipos de diseños experimentales, pero todos emplean los pilares metodológicos fundamentales (véase capítulo 5).

En los ensayos clínicos aleatorizados, sobre todo en la etapa confirmatoria que sustenta la solicitud de registro sanitario, es usual proponer un estudio para demostrar superioridad, respecto a un grupo control. Sin embargo, cuando hay instaurada y disponible alguna terapia con éxito, el planteamiento de una hipótesis de superioridad puede ser arriesgado. Dependiendo del contexto particular, lo adecuado es proyectar el estudio sobre la base de equivalencia o no inferioridad.

Ejemplo 1: con el objetivo de disminuir el dolor en el sitio de aplicación de una vacuna terapéutica exitosa registrada, en lactantes, se cambia la proporción de uno de sus excipientes. ¿En qué tipo de comparación pensaría?

Respuesta: teniendo en cuenta que es una población sensible que queda protegida con la vacuna registrada, no se debe admitir la posibilidad de disminuir el umbral de éxito a no ser que el dolor implique rechazo de los padres hacia la inmunización. En este caso lo razonable es el planteamiento de un estudio de equivalencia.

Ejemplo 2: se desarrolla un medicamento nacional para tratar el cáncer de próstata, que resultó seguro y con indicios de efecto en un estudio descriptivo. Se conoce que existe un tratamiento en el mundo con efectividad demostrada, se usa en una muestra limitada de pacientes en Cuba, debido a su costo. ¿En qué tipo de comparación pensaría?

Respuesta: no teniendo evidencias confirmatorias de éxito del medicamento nuevo, si la mayoría de los pacientes no tiene acceso al tratamiento importado, es mejor alternativa sacrificar "un poco" (límite de no inferioridad) el umbral de éxito con el objetivo de hacer más extensiva la posibilidad de tratamiento. Se debe plantear en este caso un estudio de no inferioridad.

La decisión del tipo de comparación tiene implicaciones sobre el tamaño de muestra. Los estudios de superioridad usualmente tienen tamaños de muestra más pequeños que los estudios de no inferioridad. Sin embargo, plantearse un diseño de superioridad sin tener elementos que lo sustenten puede llevar al fracaso del estudio.

Dado el extenso periodo de evaluación clínica de un producto, desde su concepción hasta su aprobación por parte de las agencias reguladoras de medicamentos, a la elevada probabilidad de fallo de estudios en etapa de confirmación de la eficacia y al creciente incremento de los costos en la etapa de desarrollo, la Food and Drug Administration en Estados Unidos a partir del 2006, emitió un llamado al uso de diseños innovativos que usen la información acumulada para guiar las decisiones del ensayo, cuidando no dañar su validez e integridad.

En la guía de la Food and Drug Administration se nombran, dependiendo de la naturaleza de las variables principales, del alcance de la investigación y de la especificación de los errores admisibles de medición, como estudios exploratorios (véase capítulo 6) en los que no hay control riguroso del error de tipo I, que permiten múltiples cambios en el diseño del estudio basados en la evaluación intermedia de los datos, pueden tener múltiples variables principales y no pretenden ser la base de una solicitud de registro.

Por otra parte, los estudios confirmatorios consisten principalmente en "estudios de eficacia" que usan diseños rígidos y preespecificados, hipótesis *a priori*, duraciones prolongadas y criterios de valoración más relevantes clínicamente disponibles. Estos estudios apuntan menos a elaborar teorías o mecanismos de acción de un fármaco que a probar rigurosamente el potencial clínico de un fármaco y restringir el avance de las intervenciones ineficaces (Kimmelman, 2014).

Tabla 7.1. Hipótesis asociadas a los tipos de comparación

Tipo de comparación	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa
Superioridad	No hay diferencia entre las terapias H_0: $\Delta = 0$	Hay diferencia entre las terapias H_A: $\Delta \neq 0$
Equivalencia	Las terapias no son equivalentes H_0: $\Delta > \Delta_E$ o $\Delta < -\Delta_E$	La nueva terapia es equivalente a la terapia actual H_A: $-\Delta_E \leq \Delta \leq \Delta_E$
No inferioridad	La nueva terapia es inferior a la terapia actual H_0: $\Delta > \Delta_{NI}$	La nueva terapia es no inferior a la terapia actual H_A: $\Delta < \Delta_{NI}$

Fuente: Adaptada a partir de Walker (2011) y completada con las hipótesis estadísticas.

Tipos de diseños

Se puede considerar como uno de los ejes de clasificación de los ensayos clínicos, su tipo de diseño. Dentro de los diseños propuestos se describirán varios a continuación (Fig. 7.6).

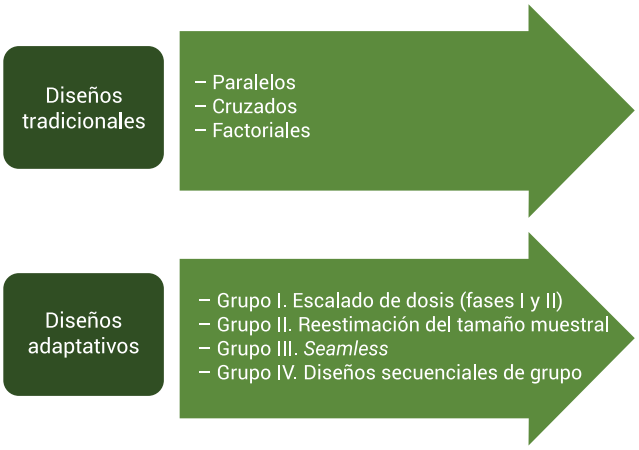


Fig. 7.6. Diferentes tipos de diseños.

Diseños tradicionales

En este caso particular generalmente los diseños están asociados a las distintas fases del desarrollo de una nueva alternativa terapéutica. En este tipo de diseño su clasificación es descriptiva y en términos de cómo los pacientes son asignados al azar al tratamiento evaluado, por estas razones se pueden encontrar varios tipos de diseños tradicionales.

Ensayos paralelos

Los ensayos de grupos paralelos son el diseño más común (Pocock, 1983; Freedman, 1998).

La guía ICH E9 "Statistical Principles for Clinical Trials" indica que el diseño en grupos paralelos es el diseño más común para los ensayos confirmatorios (ICH E9, 1998).

Los pacientes se asignan al azar al nuevo tratamiento o al tratamiento estándar y se les realiza un seguimiento para determinar el efecto de cada tratamiento en grupos paralelos. Un diseño paralelo de dos brazos compara dos tratamientos: un grupo "A" recibe un tratamiento determinado y un segundo grupo "B" recibe uno diferente. Si bien los diseños de dos brazos son comunes, múltiples brazos pueden comparar de manera efectiva y rápida múltiples tratamientos (como diferentes dosis de medicamentos) (Fig. 7.7).

Constituyen el patrón de oro para los ensayos clínicos fase III, aunque también pueden ser utilizados en estudios de fase II en general. La mayoría de las ocasiones en estos diseños se utilizan dos grupos de personas, pero también es posible utilizar más de dos grupos.



Fig. 7.7. Diseño tradicional en paralelo.

Aunque es común incluir un grupo de control, la administración de un placebo no es un elemento esencial del diseño. Otras opciones incluyen estudios con (Bacchieri y Cioppa, 2007):

– Un grupo de tratamiento en evaluación y un grupo de tratamiento habitual.
– Dos grupos de tratamiento activo: uno de los grupos podría recibir un comparador activo (un tratamiento que se sabe que es eficaz).
– Un grupo de tratamiento y un comparador simulado: un comparador simulado es una intervención que parece idéntica al tratamiento de investigación, pero no contiene un ingrediente o procedimiento activo, por ejemplo, una persona puede recibir una inyección de solución salina en lugar del medicamento experimental.
– Un grupo de tratamiento y un grupo de "no intervención": el grupo sin intervención no recibe ningún tratamiento o un placebo.

El cegamiento, donde los participantes e investigadores no conocen en qué grupo se encuentra el participante o qué tratamiento se está administrando, generalmente se usa para prevenir el sesgo. Estos pacientes permanecen durante todo el estudio en el mismo grupo de tratamiento.

En los ensayos clínicos, básicamente hay dos tipos de variabilidad asociados con la respuesta, las cuales son conocidas por variabilidades *interpacientes* e *intrapacientes*. Estadísticamente cuanto más pequeñas sean estas variabilidades, más precisos y confiables serán los resultados clínicos. Sin embargo, para un diseño de grupo paralelo, estas variabilidades no se pueden identificar porque cada paciente recibe el mismo tratamiento durante todo el curso del estudio. La variabilidad observada para cualquier comparación entre grupos contiene variabilidades tanto interpacientes como intrapacientes que no se pueden separar y estimar debido a la

naturaleza del diseño del grupo paralelo. Como resultado, un diseño paralelo no proporciona estimaciones independientes de las variabilidades interpacientes e intrapacientes.

En la práctica, un diseño de grupo paralelo es un diseño apropiado para ensayos clínicos comparativos si la variabilidad entre pacientes es relativamente pequeña en comparación con la variabilidad intrapaciente. Esto se debe a que una comparación válida y eficiente entre tratamientos a menudo se evalúa según la variabilidad intrapaciente. Por lo tanto, si la variabilidad entre pacientes es relativamente pequeña en comparación con la variabilidad intrapaciente, la variabilidad observada estará cerca de la variabilidad intrapaciente. En este caso, el diseño del grupo paralelo proporciona una evaluación más precisa de la diferencia de tratamiento. Otras consideraciones para el uso de diseños de grupos paralelos incluyen las características del paciente (por ejemplo, enfermedad aguda o crónica y gravemente enfermos) y la naturaleza del tratamiento en estudio (por ejemplo, toxicidad potencial y vida media de eliminación prolongada). En algunos casos, la situación financiera puede ser un factor clave para seleccionar diseños paralelos.

Las ventajas del diseño de grupo paralelo son:

- Los ensayos de grupos paralelos están más cerca del escenario del mundo real y ofrecen una mejor evaluación de los beneficios.
- Relativamente simple de ejecutar.
- Es simple y fácil de implementar.
- Es universalmente aceptado.
- Es aplicable a condiciones agudas.
- El análisis de datos es menos complicado y la interpretación de los resultados es sencilla.

Las desventajas del diseño de grupo paralelo son:

- Gran tamaño de muestra para lograr una suficiente potencia estadística.
- Tiempo de ejecución generalmente prolongado.
- Posible sesgo de selección cuando se aleatoriza en bloques (asignación predecible).
- Se realizan en condiciones no similares a la práctica médica habitual.
- Implicaciones éticas en ocasiones (por falta de indeterminación clínica o *clinical equipoise*).

Ensayos cruzados o *crossover*

Los ensayos cruzados asignan al azar a los pacientes a diferentes secuencias de tratamientos (Fig. 7.8), pero todos los pacientes finalmente reciben todos los tratamientos en orden variable, es decir, el paciente es su propio control (Senn, 2002; Jones and Kenward, 2003). Los ensayos aleatorios grupales se realizan cuando se asignan al azar grupos más grandes, por ejemplo, pacientes de un solo médico u hospital, en lugar de pacientes individuales (Mallick *et al.*, 2006b).

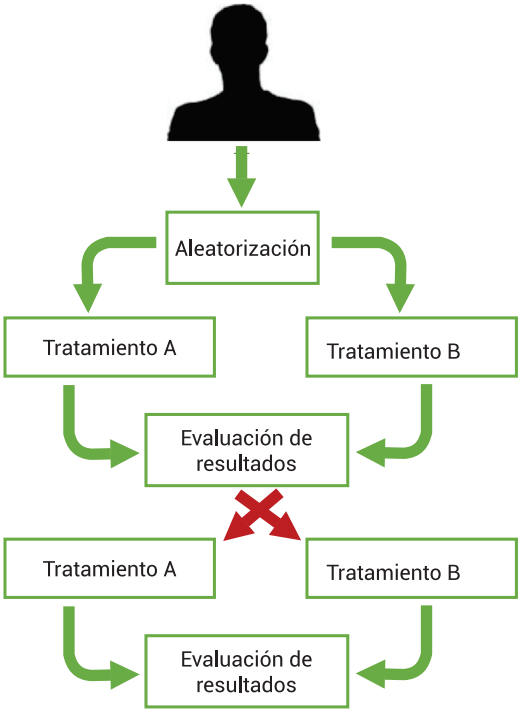


Fig. 7.8. Diseño tradicional cruzado.

En contraste, con un diseño cruzado, los pacientes se asignan al azar a una secuencia de tratamientos y se cruzan de un tratamiento a otro durante el curso del ensayo. Cada tratamiento se produce en un periodo de tiempo determinado con una fase de lavado entre tratamientos cuyo objetivo es minimizar un posible efecto de transferencia entre ambos periodos, la que debe ser lo suficientemente larga como para eliminar los efectos de arrastres (*carry-over effect*) de la primera intervención.

Los diseños cruzados son interesantes ya que cada paciente que actúa como su propio control, existe un potencial para una variabilidad reducida. Sin embargo, hay problemas potenciales con este tipo de diseño. Debe haber una investigación sobre los posibles efectos de transferencia, es decir, los efectos residuales del tratamiento anterior que afectan la respuesta del paciente en el último periodo de tratamiento *(carry-over effect*). Además, solo las condiciones que probablemente sean similares en ambos periodos de tratamiento son susceptibles de diseños cruzados. Los problemas de salud agudos que no se repiten no son adecuados para un estudio cruzado.

Este tipo de diseño es frecuente en los estudios de bioequivalencia (usualmente en voluntarios sanos) (véase capítulo 39), donde se puede prever un periodo de "lavado", tiempo en el que se eliminan los efectos del tratamiento usado en la primera etapa. Para algunas entidades médicas en particular cuando, por ejemplo, la unidad experimental no es la persona sino un "episodio de ocurrencia de algún evento", puede resultar atractivo este tipo de diseño,

pues se controla la variabilidad intrapaciente (cada paciente es su propio control) y el tamaño de muestra es menor que en los diseños en grupos paralelos. Los modelos para describir y analizar los datos son más complejos, pues incorporan elementos de dependencia entre las observaciones, efectos residuales posibles de las intervenciones previas recibidas, entre otros.

Las ventajas de los ensayos cruzados o *crossover* son:

- Elimina la variabilidad entre pacientes.
- Requiere menos pacientes que un estudio paralelo para un número igual de comparaciones de tratamiento, porque cada unidad experimental o paciente puede utilizarse varias veces.
- Más económico que un diseño en paralelo.
- Los pacientes pueden indicar preferencias para un tratamiento en comparación con otro, porque los pacientes reciben múltiples tratamientos en un solo estudio cruzado.
- Útiles en condiciones de salud crónicas.

Las desventajas de los ensayos cruzados o *crossover* son:

- No hay garantía que los periodos de lavado controlen completamente los efectos de arrastre (*carry-over effect*).
- Los periodos de lavado prolongados inevitablemente aumentan la duración del experimento.
- Preocupaciones éticas (por cuánto tiempo se puede negar el tratamiento a un paciente durante un periodo de lavado) y conocimiento incompleto (la duración del periodo de lavado es suficiente) a veces puede llevar a periodos de lavado inadecuados.
- Dentro de cada unidad o paciente es probable que las respuestas al tratamiento estén correlacionadas, por ejemplo, la respuesta de un solo paciente al tratamiento A está correlacionada con la respuesta del paciente al tratamiento B; las respuestas no son independientes. Esto causa complejidades tanto en el diseño como en el análisis de los resultados.
- También pueden existir efectos de periodo por progresión de la enfermedad o por salidas del estudio.

Diseño factorial

El diseño factorial se considera el diseño clave en el desarrollo de combinaciones a dosis fijas de varios tratamientos, permite probar el efecto de varios tratamientos de forma simultánea. Esto posibilita la evaluación de las interacciones entre tratamientos que pudieran sucederse. Su objetivo fundamental es determinar si la combinación aporta ventajas respecto a las intervenciones individuales, obteniendo una evaluación de los efectos de dosis y dosis-respuesta.

En los ensayos factoriales los pacientes son asignados a más de un grupo de tratamiento de forma aleatoria, es decir, mientras el fármaco A se está probando contra el placebo, los pacientes se vuelven a aleatorizar al fármaco B o al placebo, lo que hace cuatro posibles combinaciones de tratamiento en total (Fox *et al.*, 2006).

Este diseño incluye los tratamientos estudiados por separado y todas sus posibles combinaciones, resultando en un número de grupos igual al factorial del número de tratamientos a combinar; de este modo se estiman los efectos y las potenciales interacciones (sinergias, adiciones o antagonismos) de los tratamientos estudiados (Montgomery, Peters y Little, 2003).

Entre los diseños factoriales son de mayor uso los diseños identificados como 2^k, donde se estudia el efecto de k factores, cada uno con dos niveles. Por ejemplo: un diseño donde se quiere evaluar el efecto de dos tratamientos con dos frecuencias diferentes de administración y con dos diferentes esquemas de duración: tratamiento (A, B), frecuencia (una vez por semana, tres veces por semana); número de aplicaciones (cinco aplicaciones, 10 aplicaciones) sería un diseño 2^3, que tendría ocho combinaciones posibles entre las categorías de las variables. Se han propuesto, además, los diseños factoriales fraccionados, que exploran solamente un subconjunto de las combinaciones posibles (Montgomery, 2005).

La forma más sencilla de ensayo factorial es el 2×2, en el que se prueban dos intervenciones diferentes en la misma muestra de participantes. El asunto está en aleatorizarlos varias veces para formar más de los dos grupos de un ensayo paralelo. Suponiendo que se quiere hacer un ensayo factorial con los tratamientos A y B, primero se realiza una asignación aleatoria de los participantes para el tratamiento A. Después, se hace otra asignación aleatoria para que reciban o no el tratamiento B. Así, la muestra de N participantes queda dividida en cuatro grupos: N/4 que reciben solo A, N/4 que reciben solo B, N/4 que reciben A y B de forma simultánea y N/4 que no reciben tratamiento (grupo control) (Fig. 7.9).

Es importante conocer que no haya posibles interacciones entre los tratamientos evaluados. Cuando hay interacción entre los dos tratamientos (los efectos de uno dependen de la presencia del otro), el análisis de los resultados es más complicado y el tamaño de muestra aumenta, ya que no se puede realizar el análisis de los marginales de la tabla para detectar diferencias, sino, hay que valorar las diferencias entre todos los grupos de comparación lo que disminuye la potencia estadística del estudio.

También existe la posibilidad de comparar más de dos tratamientos y sus combinaciones, pero esto aumenta la complejidad del diseño por lo que es conveniente mantener el número de intervenciones del ensayo lo más bajo posible.

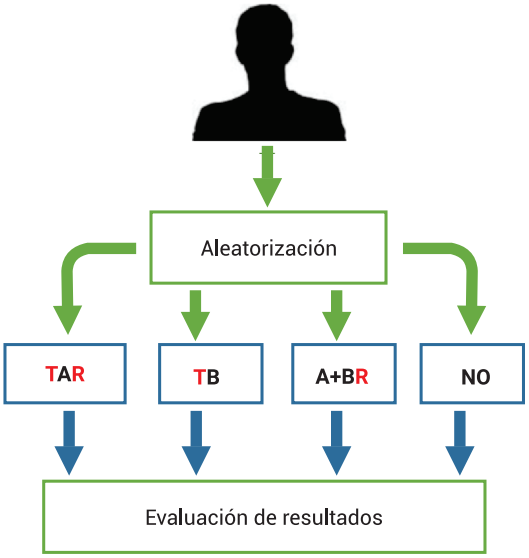


Fig. 7.9. Diseño tradicional factorial.

El primer diseño fue propuesto por Gehan (1961) en dos etapas. En la primera etapa se evalúa con un número pequeño de pacientes la probabilidad de no éxito y en función del número de respuestas positivas se completa el tamaño de muestra para la segunda etapa.

Flemming (1982) propone un diseño en múltiples etapas con terminación temprana en función de si se decide que es claramente inefectivo o un óptimo que permite pasar a la siguiente etapa.

Simon (1989) propone a partir del diseño de Flemming en dos etapas un diseño que minimice el número máximo de pacientes requerido bajo la hipótesis de inefectividad del tratamiento.

Ensign y colaboradores (1994) desarrollaronn un diseño en tres etapas que integra los diseños de Gehan y Simon (Kramar, 1996).

Las ventajas del diseño factorial son:

- Evalúa dos intervenciones simultáneamente y su combinación.
- Se pueden evaluar cuatro posibles combinaciones de tratamiento al mismo tiempo.
- Enfoque eficiente y más informativo en algunas circunstancias.

La desventaja del diseño factorial es:

- Interacción de intervenciones terapéuticas.

Diseños adaptativos

El término "diseño adaptativo" en un ensayo clínico fue introducido por primera vez por Bauer en 1989. Se propuso como diseño para aumentar la eficiencia de los ensayos clínicos aleatorizados, beneficiando a los participantes de los ensayos mientras se reducen costos y tiempo aumentando la probabilidad de encontrar un verdadero beneficio, de existir, de la terapia en estudio.

En general, un diseño adaptativo consta de múltiples etapas. En cada etapa se realizan análisis de datos y adaptaciones basadas en información actualizada para maximizar la probabilidad de éxito de un ensayo. Un diseño adaptativo es un diseño de ensayo clínico que permite adaptaciones o modificaciones a aspectos del ensayo después de su inicio sin socavar la validez e integridad del ensayo (Chang y Chow, 2005; Dragalin, 2006).

Una adaptación se refiere a un cambio realizado en el procedimiento del ensayo o procedimiento estadístico durante la realización de un ensayo clínico. Los procedimientos del ensayo pueden ser los criterios de elegibilidad, la dosis del estudio, la duración del tratamiento, los puntos finales del estudio, los procedimientos de pruebas de laboratorio, los procedimientos de diagnóstico, los criterios para la evaluación y la evaluación de las respuestas clínicas. Los procedimientos estadísticos incluyen la aleatorización, el diseño del estudio, las hipótesis del estudio, el tamaño de la muestra, el monitoreo de datos y el análisis interino, el plan de análisis estadístico o los métodos para el análisis de datos (Chow, Chang y Pong, 2005).

En función de la etapa de desarrollo clínico se admiten diferentes tipos de adaptaciones, que se pueden resumir en:

- Escalado/desescalado de dosis.
- Terminación temprana por toxicidad, éxito o no utilidad.
- Cierre o apertura de nuevos grupos de tratamiento.
- Combinación de etapas.
- Aleatorización ajustada a la respuesta, covariables o marcadores biológicos (véase capítulo 15).
- Reestimación del tamaño de muestra.

Las ventajas del diseño adaptativo son:

- Las posibles modificaciones son aprobadas de antemano por las autoridades reguladoras y los comités de ética y, por lo tanto, no es necesario presentar enmiendas de protocolo.
- La logística para cambiar los tratamientos o las dosis también se puede planificar por adelantado.
- Completa flexibilidad para reaccionar ante eventos no anticipados y existen opciones para introducir nuevas dosis.
- Amplia aceptación regulatoria, particularmente en el caso de ensayos clínicos de diseño adaptativo exploratorio.
- Permiten la interrupción temprana de un ensayo clínico.
- Además, los pacientes en estudio se utilizan de manera más eficiente y menos pacientes se someten a tratamientos ineficaces, dosis ineficaces o dosis que son innecesariamente altas.

– Los investigadores pueden identificar y rectificar supuestos inapropiados sobre ciertos parámetros de la planificación y ejecución de los ensayos clínicos.

Las desventajas del diseño adaptativo son:

– Después de la adaptación, el uso del enfoque bayesiano para los análisis estadísticos es una compulsión más que una elección y muchos investigadores aún consideran que los métodos estadísticos bayesianos no son estándar.
– Incluso después de aplicar los métodos estadísticos bayesianos a veces resulta difícil controlar el error de tipo I en los ensayos de adaptación.
– Otro riesgo es que los cambios *ad hoc* basados en datos no cegados pueden poner en peligro la credibilidad del estudio.
– También existe el riesgo que se desarrolle una tendencia a realizar ensayos de adaptación demasiado pronto, lo que pone en peligro los hallazgos generales del estudio.
– Las adaptaciones pueden introducir sesgos y hacer que el análisis y la interpretación sean desafiantes.
– El diseño también puede introducir sesgos si el cegamiento se ve comprometido durante los análisis intermedios.
– Para evitar sesgos los investigadores deben tomar precauciones al mantener la asignación del tratamiento de forma cegada o al hacer que terceros independientes realicen análisis de los datos.
– Los análisis intermedios múltiples de los datos durante el ensayo aumentan la probabilidad de error de tipo I, un falso positivo, lo que reduce el poder de las comparaciones estadísticas.
– Los métodos para controlar la tasa de error de tipo I deben ser preespecificados y controlados.
– Las medidas estadísticas para evaluar la confianza en los resultados del estudio (por ejemplo, los valores de p y los intervalos de confianza correspondientes) para los efectos del tratamiento pueden no ser confiables debido a la incapacidad de preservar la tasa de error tipo I.
– La logística de los ensayos adaptativos es más complicada que las de los ensayos tradicionales.

Grupo I. Escalado de dosis

Diseños de fase I, dosis máxima tolerable (primera administración en humanos)

Los ensayos de búsqueda de dosis son esenciales para el desarrollo de fármacos, ya que establecen las dosis recomendadas para los ensayos clínicos de desarrollo tardío (fase II-III). Se han propuesto diseños basados en reglas y diseños basados en modelos (Le Tourneau, 2009).

Diseños basados en reglas

No asumen supuestos iniciales sobre la curva dosis-toxicidad. El principio general consiste en escalar o desescalar la dosis dependiendo de la ausencia o presencia de toxicidad en la cohorte previa de pacientes tratados.

En los estudios clínicos fase I en cáncer es comúnmente aceptado un umbral máximo de toxicidad (toxicidad que limita la dosis o TLD) en el 33 % de los pacientes. El primer diseño basado en reglas, que se ha usado ampliamente en la práctica clínica es el diseño 3+3 tradicional. Basados en esta idea se han propuesto algunas variaciones que incluyen los diseños acelerados y los diseños de escalados guiados farmacológicamente.

– *Diseño tradicional 3+3:* históricamente el escalado de las dosis ocurre según la secuencia modificada de Fibonacci, pero en muchos casos la especificación de los niveles de dosis no se ajusta a esta secuencia, depende de cuestiones prácticas, productivas, del grado de conocimiento en la investigación preclínica y del tipo de tratamiento.

  El diseño 3+3 incluye tres pacientes en la dosis inicial. Si ninguno tiene toxicidad limitante se escala al nivel de dosis siguiente con la inclusión de tres pacientes más. Si uno de los tres experimenta toxicidad limitante, tres pacientes más son incluidos en el mismo nivel de dosis. El escalado continúa hasta que al menos dos pacientes en una cohorte de tres a seis pacientes experimenten toxicidad limitante, lo que supera el 33 % de toxicidad admisible. La dosis recomendada para la etapa siguiente de desarrollo es la inmediata inferior al nivel de dosis que resultó tóxico.

  Se han propuesto reglas alternativas: 2+4, 3+3+3, 3+1+1. En los diseños 2+4 se incluye una cohorte de dos pacientes. Si se observa un evento de toxicidad limitante se incluye una cohorte de cuatro pacientes más. En los 3+3+3 se comienza con un 3+3 tradicional. Si 2/6 experimentan toxicidad limitante se incluye una tercera cohorte de tres pacientes. En los 3+1+1 se incluye una cohorte de tres pacientes. Si 1/3 o 2/3 experimentan toxicidad limitante se incluye un paciente adicional. Si 2/4 experimentan toxicidad limitante se incluye otro paciente.

  La idea es la misma, con diferentes saltos en la cantidad de pacientes que tiene el propósito de alcanzar más rápidamente la dosis máxima tolerable.

  Como principal ventaja tienen la facilidad en su implementación y como desventajas: muchos pacientes son tratados en dosis subóptimas, el escalado ocurre de manera lenta y no se usa toda la información acumulada sino solamente la del nivel de dosis precedente.
– *Diseños acelerados:* la idea de los diseños acelerados es similar al 3+3 tradicional. Simon (1997) describió un

diseño control (diseño 1) que prevé un incremento del 40 % entre los niveles de dosis sucesivos y tres diseños acelerados. Los diseños 2 y 3 permiten un 40 % y 100 % de incremento de la dosis en el escalado, respectivamente, hasta que se observe una toxicidad que limita la dosis o dos toxicidades moderadas durante el primer ciclo, punto en el que el escalado se revierte a uno más conservador (diseño 1). El diseño 4 admite un 100 % de incremento de la dosis y se revierte al escalado del diseño 1 ante la presencia de un evento de toxicidad que limita la dosis o dos eventos moderados durante cualquier ciclo.

Esencialmente, la variación fundamental es que en la fase acelerada se incluye un paciente por nivel de dosis con el objetivo de disminuir la cantidad de pacientes en las dosis subóptimas y acelerar el proceso de escalado. Se resumen las ideas y reglas de decisión de los diseños acelerados (Fig. 7.10).

– *Diseños de escalados guiados farmacológicamente:* este tipo de diseño es una variación del método 3+3 convencional, sin embargo, no es frecuente su uso en la práctica clínica habitual.

La idea es definir, extrapolando a partir de la farmacocinética con datos preclínicos un umbral de concentración en plasma y luego de la inclusión de cada paciente se estima en tiempo real su farmacocinética. Mientras no se supere el umbral preespecificado, el escalado prosigue con la inclusión de un paciente por nivel de dosis e incremento del 100 %. Cuando se alcanza el umbral preespecificado o si ocurren eventos que limitan la toxicidad, el escalado cambia al diseño 3+3 tradicional con menor incremento de la dosis (usualmente del 40 %).

Este tipo de diseño aporta más información de la variabilidad farmacocinética interpaciente y logra un escalado más rápido, pero requiere la estimación en tiempo real de los datos de farmacocinética.

Los ensayos en fase I generalmente se llevan a cabo en la siguiente secuencia: dosis única ascendente, dosis múltiple ascendente y el examen del efecto preliminar de los alimentos sobre la exposición y cualquier posible interacción farmacológica. En estos diseños se logra un escalado más rápido, puede exponer a mayor cantidad de pacientes a dosis mayores, es más difícil la interpretación de los resultados.

Diseños basados en modelos

Usan modelos estadísticos para actualizar de forma más precisa la curva dosis-toxicidad y calcular el nivel de dosis que produce la probabilidad preespecificada de toxicidad que limita la dosis. Parte de un modelo teórico que describe la forma de la curva dosis-toxicidad y la información que se acumula se utiliza para ajustar la curva inicial.

Este método se ha abordado convenientemente usando modelos bayesianos, pues se ajustan de manera natural al procedimiento comentado. El modelo bayesiano requiere una estimación inicial de la toxicidad (θ), lo que se conoce como *distribución inicial*, que en este caso caracteriza la forma de la curva dosis-toxicidad y que se especifica a partir de la información de expertos que estén familiarizados con los datos preclínicos o con productos similares. La ocurrencia o no de toxicidad en los pacientes que se incluyen en cada nivel de dosis aporta información adicional para el modelo estadístico y deriva en el ajuste de la toxicidad (distribución final), de acuerdo con el teorema de Bayes. Con la distribución final se estima la dosis más cercana al umbral admisible de toxicidad y es la dosis en que se incluyen los próximos pacientes y se define la dosis recomendada para el estudio en fase II, con su intervalo de confianza asociado. Los métodos más utilizados son el método de reevaluación continua y diseños que usan simultáneamente variables de efecto y toxicidad:

– *Diseños de escalado ascendente de dosis única:* un pequeño grupo de voluntarios sanos entre tres y cin-

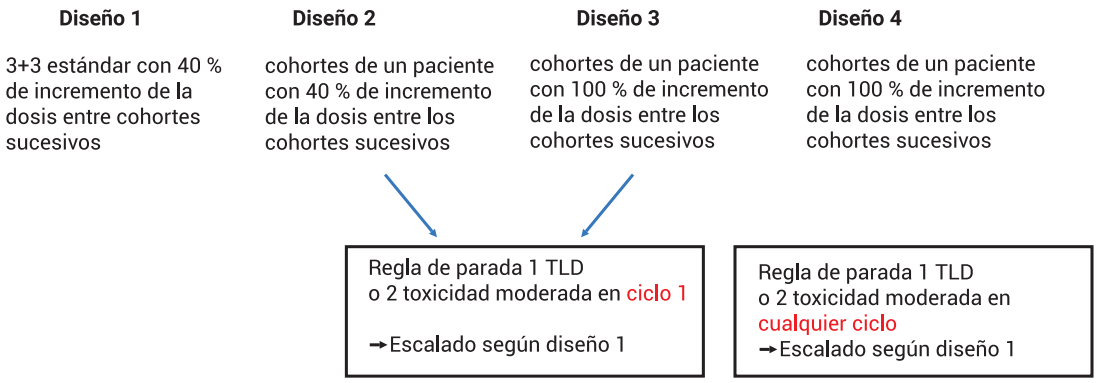


Fig. 7.10. Tipos de diseños acelerados.

co pacientes reciben una dosis única del fármaco del estudio mientras se los observa y analiza durante un periodo de tiempo para confirmar la seguridad y caracterizar la farmacocinética y farmacodinamia.

Si no hay eventos adversos la dosis se incrementa, al mismo grupo de pacientes que recibieron la dosis anterior o se incluye un grupo adicional de pacientes. La escalada de la dosis continúa hasta que se alcanza la dosis máxima tolerable a menos que se alcance una exposición máxima predefinida o se observen efectos secundarios inaceptables.

Si se observa una toxicidad inaceptable en cualquiera de los tres participantes, un número adicional de voluntarios se tratan con la misma dosis. Esto se continúa hasta que se alcanzan los niveles de seguridad farmacocinéticos precalculados o comienzan a aparecer efectos secundarios intolerables, en cuyo momento se dice que el medicamento ha alcanzado la dosis máxima tolerable.

Este diseño particular asume que la dosis máxima tolerada ocurre cuando aproximadamente 1/3 de los pacientes reportan una toxicidad inaceptable. Existen variaciones a este diseño, pero la mayoría son similares. En la tabla 7.2 aparece las principales diferencias entre un enfoque tradicional y un enfoque adaptativo en relación con los diferentes posibles diseños.

– *Diseños de escalado ascendente de dosis múltiple:* los estudios de dosis ascendente múltiple investigan la farmacocinética y la farmacodinámica de dosis múltiples del medicamento, considerando la seguridad y la tolerabilidad.

Los niveles de dosis y los intervalos de dosificación, es decir, el tiempo entre dosis consecutivas, se seleccionan en función de la predicción a partir de los datos del estudio de dosis única (dosis segura/dosis máxima tolerable). La dosis se escala posteriormente para otros grupos, hasta un nivel predeterminado. Los niveles de dosis y la frecuencia de dosificación se eligen para alcanzar niveles terapéuticos del fármaco dentro de la circulación sistémica que se mantiene en estado estable durante varios días para permitir el monitoreo de los parámetros de seguridad apropiados. Esto implica la inclusión de voluntarios sanos según los resultados de los estudios de escalado de dosis única o también puede ser una extensión de estos. Un grupo de voluntarios sanos recibe múltiples dosis bajas del medicamento, mientras que las muestras (de sangre y otros fluidos) se recolectan en distintos momentos y se analizan para obtener información sobre cómo actúa el medicamento dentro del cuerpo, su farmacodinamia y los perfiles de farmacocinética, según se expone en el capítulo 39. Una parte clave con dosis múltiples es identificar si ocurre la acumulación del medicamento dentro del organismo.

– *Método de reevaluación continúa:* se define inicialmente un nivel de toxicidad. Durante el estudio se aumentan los niveles de dosis teniendo en cuenta las expectativas iniciales de la probabilidad de ocurrencia de toxicidad

Tabla 7.2. Diferencia entre enfoque tradicional y adaptativo en ensayos clínicos fase I de escalado ascendente de dosis única

	Enfoque tradicional	**Enfoque adaptativo**
Dosis máxima tolerable	Nivel de dosis por debajo de la dosis en la cual más de tres a seis pacientes tuvieron una toxicidad que limita la dosis	Dosis máxima tolerable es la dosis a la que proporción de toxicidad que limita la dosis es igual a 30 %
Escalado de dosis	Incremento de tres veces inicialmente y luego el aumento de dos veces de la dosis	Técnica bayesiana que utiliza un modelo de regresión logística y un aumento máximo de tres veces
Tamaño de la cohorte	Seis pacientes en tratamiento activo y dos pacientes en placebo (6A + 2P)	Tres pacientes en tratamiento activo y un paciente en placebo (3A + 1P) inicialmente, luego tres pacientes en tratamiento activo y un paciente en placebo (3A + 1P) o seis pacientes en tratamiento activo y dos pacientes en placebo (6A + 2P) según los resultados y la regla de cambio
Número de niveles de dosis	Nueve niveles de dosis posibles, suponiendo el uso de una forma farmacéutica sólida con un número limitado de concentraciones definidas antes del inicio del estudio	Quince niveles de dosis posibles, asumiendo el uso de una terminación farmacéutica sólida con múltiples fortalezas o incluso mejor de formulaciones extemporáneas, por lo que la siguiente cohorte de pacientes puede recibir un nivel de dosis cercano al recomendado por el modelo

Fuente: Adaptado de Guedé y colaboradores (2014).

que limita la dosis datos que se utilizan para construir un modelo estadístico de dosis de toxicidad. Se utiliza una sola cohorte de pacientes con tamaño de muestra fijo. Con el tratamiento de pacientes sucesivos, el modelo estadístico se recalcula utilizando los principios bayesianos para actualizar la probabilidad estimada de toxicidad que limita la dosis y aumentar la certeza asociada con la relación dosis-toxicidad. La dosis asociada con la tasa de toxicidad que limita la dosis según el modelo de toxicidad de dosis final permite al finalizar el ensayo se definir la dosis máxima tolerable. Si un paciente no experimenta toxicidad la dosis puede escalarse al siguiente nivel de dosis para los ciclos subsiguientes (Hansen, Graham, Pond y Siu, 2014).

– *Diseños que usan simultáneamente variables de efecto y toxicidad (EffTox):* aunque no es usual que los estudios en fase I evalúen eficacia como variable principal, puede ocurrir que con la dosis máxima tolerable no se observe eficacia aceptable o que no se observe eficacia con el incremento de la dosis.

  Thall y Cook (2004) proponen un método que combina eficacia y toxicidad, que define una combinación basada en un equilibrio entre las probabilidades de eficacia y toxicidad.

  El método considera dos respuestas binarias y modela la probabilidad conjunta de ambas. No se escala a no ser que haya beneficios de eficacia.

  Son diseños con grado mayor de complejidad y requieren mayor tamaño de muestra que los diseños convencionales de seguridad.

Iasonos y colaboradores (2008) demostró, usando herramientas de simulación que los diseños basados en modelos funcionan mejor que el diseño tradicional 3+3 en términos de adecuidad y asignación hacia la dosis óptima, excepto cuando la dosis máxima tolerable se encuentra entre los niveles inferiores de dosis. Cuando el número de niveles de dosis es limitado, como, por ejemplo, de hasta cinco niveles, un tamaño de muestra de 20 pacientes es suficiente por ambos métodos. Sin embargo, un tamaño de muestra de 20 a 30 pacientes no es suficiente para estimar un intervalo de alta precisión alrededor de la toxicidad estimada.

A pesar de requerir mayor nivel de modelación y simulación, la experiencia ha confirmado su valor en la identificación de la dosis máxima tolerable con un elevado nivel de confianza (Riviere, 2015).

Los diseños basados en modelos tienen como ventaja la incertidumbre sobre la toxicidad del agente en investigación puede reflejarse en el modelo de toxicidad de dosis inicial y como desventaja, que puede sobrestimarse la dosis para la dosis máxima tolerable.

Diseños en fase II para establecer eficacia y esquemas de dosis

Los métodos bayesianos pueden potenciar el enfoque tradicional mediante la aproximación a los cálculos de potencia estadística para estimaciones de tamaño de muestra. Aplicando la distribución posterior a la curva de potencia tradicional, se obtienen estimaciones más precisas de esta potencia dado un tamaño muestral determinado.

Los enfoques bayesianos también pueden maximizar el uso de información disponible en una prueba de concepto. Los estudios de desarrollo temprano para establecer la prueba de concepto a menudo utilizan cohortes pequeñas de pacientes (10 a 20 pacientes).

Grupo II. Diseños con reestimación del tamaño muestral

Un diseño de reestimación de tamaño de muestra es un diseño flexible y adaptable con el propósito principal de permitir que el tamaño de muestra de un estudio se reevalúe en la mitad del curso del estudio para garantizar la potencia estadística adecuada. En este tipo de diseño adaptativo, el tamaño de la muestra es reestimado en el análisis intermedio usando datos no cegados basado en un criterio preespecificado

La idea general del método es alcanzar lo más rápidamente posible la dosis máxima tolerable, facilitando la inclusión de los pacientes hacia los niveles de dosis más próximos al umbral de toxicidad admitido, basados en los datos acumulativos de los pacientes. En la descripción original del método, O´Quigley (1990), cada paciente es tratado en la dosis que se cree más cercana a la dosis máxima tolerable. Con los datos de cada paciente tratado en cualquiera de los niveles de dosis que va definiendo el modelo se actualiza la probabilidad de encontrar una toxicidad que limita la dosis y así sucesivamente se escala y desescala, hasta que se satisfaga la condición preespecificada, punto en el que el ensayo se detiene. Se han propuesto varias reglas de parada. La más simple consiste en parar cuando se incluyan seis pacientes en el mismo nivel de dosis o si se alcanza cierto nivel de precisión en la estimación de la probabilidad.

Debido a que el método puede asignar pacientes a niveles de dosis altos y, por tanto, posiblemente tóxicos, si el modelo preespecificado no es correcto, el método no ha aceptado bien y se han propuesto algunas modificaciones que incluyen: tratar al primer paciente en el menor nivel de dosis, no permitir el escalado al nivel siguiente si el paciente previo experimentó toxicidad limitante, tratar varios pacientes en el mismo nivel de dosis, sobre todo en los niveles superiores y extender la cohorte de pacientes en la dosis recomendada para el fase II. La implementación de

estas modificaciones ha resultado en diseños similares a los diseños basados en reglas.

Se propuso, además, en términos de controlar la exposición en niveles elevados de toxicidad, incorporar el cálculo de la probabilidad de exceder la dosis máxima tolerable, que también se conoce como *escalado con control de sobredosis* o *Escalation With Overdose Control* (EWOC).

Existen diferentes métodos para modificar el tamaño de muestra de un ensayo en curso, que deben ser prospectivamente planificadas. Se sugiere, siempre que sea posible, que se realice a ciegas, pues el conocimiento de la asignación puede incrementar el error de tipo I y, por tanto, trae aparejado subsecuentes ajustes durante el análisis estadístico de los datos (FDA, 2010).

El adecuado diseño garantiza la credibilidad de los resultados y la tendencia hacia el uso de diseños flexibles debe manejarse con cuidado para prevenir un mal uso y abuso de estos.

Para mantener la validez e integridad de un diseño adaptativo con complicadas adaptaciones, se sugiere el establecimiento de un Comité de Monitoreo de Datos Independientes.

Desde el punto de vista clínico, los diseños adaptativos reflejan la práctica clínica. Son muy atractivos debido a su flexibilidad y son muy útiles, especialmente en las etapas tempranas de desarrollo clínico.

Desde el punto de vista estadístico requieren de herramientas de análisis no convencionales, pero que se han desarrollado de forma computacional y se han integrado dentro del contexto regulador.

La ventaja del diseño con reestimación del tamaño muestral es que permite que las estimaciones de los parámetros se actualicen durante un ensayo en curso y luego se utilicen para ajustar el tamaño de la muestra en consecuencia, aunque tienen algunas desventajas:

– Potencial de ineficiencia.
– Mayor tasa de error de tipo I.
– Dificultades en la interpretación y aumento del sesgo del efecto del tratamiento.
– Potencial para transmitir información sobre el efecto del tratamiento a partir de decisiones tomadas utilizando datos específicos del brazo de tratamiento en puntos intermedios de tiempo.

Grupo III. Diseños Seamless

Un diseño de ensayo clínico que combina en un solo ensayo objetivos que tradicionalmente se abordan en ensayos separados. Un ensayo sin fisuras en el que se utiliza en el análisis final, datos de pacientes incluidos antes y después de las adaptaciones realizadas durante su ejecución.

Inferencialmente Seamless

Es el diseño en el que algunos de los datos utilizados antes del análisis intermedio también desempeñan una función inferencial después de este tipo de análisis.

Operacionalmente Seamless

En contraste, este tipo de estudio es aquel en el que los datos evaluados después del análisis intermedio se mantienen separados de los datos evaluados antes del análisis intermedio. Cada conjunto de datos tiene su propósito distinto.

Las ventajas de los diseños Seamless son:

– Brindan más información sobre eficacia/dosis antes de iniciar la fase III.
– Reducción de plazos y costos de desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.
– Más información sobre el perfil de seguridad a largo plazo.
– Permiten seguimiento más prolongado de los pacientes incluidos.
– Mayor probabilidad que los pacientes dentro del ensayo sean tratados con dosis eficaces y seguras.

Aunque los diseños *Seamless* tienen como desventaja los desafíos metodológicos para controlar el error de tipo I.

Grupo IV. Diseños secuenciales de grupo

Un diseño secuencial por grupos es un ejemplo típico de un ensayo en fase III con reglas para la detención temprana en relación con la futilidad o la eficacia. El objetivo principal de los diseños secuenciales es minimizar el número de pacientes que debe ser incluido en un estudio. La decisión de continuar incluyendo pacientes depende de los resultados de los pacientes ya incluidos. La mayoría de los diseños secuenciales asumen que el objetivo es conocer en un tiempo relativamente corto los resultados de la variable de respuesta. Los diseños secuenciales en varias etapas se aplican generalmente para enfermedades de la especialidad de oncología, como aparece reportado fundamentalmente en la literatura. Las enfermedades en las que se han aplicado estos diseños han sido de baja incidencia y han requerido de una respuesta rápida por el estado crítico de los pacientes.

En la actualidad se encuentran disponibles varios límites de detención basados en diferentes funciones de límites para controlar el error de tipo I. Para ensayos clínicos a largo plazo y para tratamientos que pudieran poner en peligro la vida de los sujetos, la Food Drug Adminstration recomienda un diseño secuencial de grupo (FDA, 2010).

Las circunstancias bajo las que se detiene o continua el ensayo clínico se deben especificar de antemano (Kelly,

Sooriyarachchi, Stallard y Todd, 2005). Un diseño secuencial de grupo incluye un número predeterminado de etapas, incluidas etapas intermedias (con el análisis intermedio asociado) y una etapa final. Cada etapa está especificada por estos elementos:

- El tamaño de la muestra.
- Valores críticos.
- Un criterio de parada para apoyar o rechazar la hipótesis nula.

Al final de cada etapa interina, el análisis de datos generalmente se realiza o revisa por un Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad. El análisis intermedio implica el cálculo de un estadístico de prueba. Esto se compara con el valor crítico para decidir si detener o continuar con el estudio.

En un diseño secuencial de grupo, los datos acumulados se monitorean regularmente por lo que se puede detener tan pronto como haya evidencia suficiente para llegar a una conclusión. Un diseño eficiente de este tipo reduce el tamaño promedio de la muestra o el tiempo para llegar a una conclusión, mientras que protege el error tipo I y manteniendo la potencia deseada.

Las ventajas de los diseños secuenciales de grupo son:

- Puede aportar importantes ventajas administrativas, éticas y monetarias.
- El ensayo puede detenerse antes de aceptar o rechazar hipótesis nulas.
- Tamaño de muestra pequeño

Los diseños secuenciales de grupo tienen como desventaja los sesgos potenciales y posible inflación del error de tipo I.

Diseño de enriquecimiento poblacional

Son los que usan la adaptación para encontrar mejor el subgrupo de pacientes que se benefician de un tratamiento específico. Una aplicación importante del enriquecimiento adaptativo es cuando hay un candidato biomarcador predictivo único disponible, pero no se ha determinado aún ningún punto de corte, lo que es bastante frecuente.

El diseño de enriquecimiento de una población de estudio garantiza que los participantes en un ensayo puedan demostrar un efecto del tratamiento, si existiera. En este tipo de estudio es beneficioso incluir pacientes sin comorbilidades y con un factor de riesgo de interés y que tengan mayor probabilidad de beneficiarse más del tratamiento en evaluación, o sea, solo los pacientes para los cuales el biomarcador indique que se benefician con este tratamiento (Simon, 2015; Temple, 2010; Freidlin y Simon, 2005).

El primer periodo de estudio revela cuales son los grupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento en evaluación (fase de descubrimiento). En un segundo periodo los miembros del subgrupo elegido se asignan al azar para recibir el agente activo o el control (fase de validación). La potencia para los subgrupos elegidos aumenta debido al aumento del tamaño de la muestra en los subgrupos, mientras que los grupos no prometedores se descartan. Los diseños de enriquecimiento adaptativo son elogiados por su capacidad para identificar grupos de pacientes y tamaños de efectos de tratamiento que pueden ayudar en el diseño y la eficiencia de los estudios de replicación. Un área atractiva para el enriquecimiento adaptativo es la investigación farmacogenética donde puede permitir el aislamiento de uno o dos subgrupos de marcadores genéticos que son predictivos para la respuesta al tratamiento.

Los diseños de enriquecimiento son apropiados en estas situaciones (Mandrekar, Sargent, 2011):

- El tratamiento en cuestión tiene un beneficio absoluto modesto en la población no seleccionada, pero puede causar una toxicidad significativa.
- En ausencia de selección, los resultados terapéuticos son similares, por lo que un diseño de enriquecimiento (incluso si es incorrecto) no resulta perjudicial.
- Existe evidencia preliminar convincente que sugiere que los pacientes con o sin ese perfil de marcador no se benefician de los tratamientos en cuestión, por lo que incluir a todos los pacientes independientemente del perfil de marcador no es éticamente posible.
- La reproducibilidad y la precisión de los ensayos están bien establecidas, por ejemplo, un alto grado de concordancia entre las pruebas de laboratorio locales y centrales.
- Se dispone de un tiempo de respuesta rápido para la evaluación del marcador para no retrasar el inicio del tratamiento.

El diseño de enriquecimiento poblacional tiene como ventaja su mayor poder estadístico y como desventajas:

- Aumento en la complejidad de implementación.
- Características operativas desfavorables en la investigación confirmatoria.
- Estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento, falta de generalización y falta de información en los grupos excluidos.
- Aumento del tiempo de ejecución debido a restricciones en criterios de inclusión.

Otros diseños de enriquecimiento poblacional utilizados en la evaluación de fármacos en oncología

Tomando en consideración que los grupos o niveles de dosis sin evidencias de efecto y los no seguros pueden ser discontinuados, resulta natural la idea de considerar la

combinación de etapas clínicas en un mismo ensayo, lo que reduce el tiempo de desarrollo y el número de pacientes necesarios.

La combinación de ensayos en fase I y II, usando alguno de los modelos de re-evaluación continua, que permiten el escalado de dosis hacia niveles que resultan seguros y con mayor probabilidad de efecto, pueden reducir el tamaño de muestra y ganar en eficiencia, respecto a la planificación y ejecución de ambas etapas de manera independiente.

De manera similar se pueden evaluar en los estudios en fase II una mayor cantidad de niveles de dosis e ir avanzando con la que muestre mayor probabilidad de éxito, hasta completar la cantidad de pacientes necesarios para demostrar los objetivos del estudio en fase III. La primera de las etapas (etapa de aprendizaje) genera información que guía la segunda etapa (etapa de confirmación), incluyendo reglas de parada por no evidencias de efecto, evaluación de las variables e identificación de subgrupos que permitan refinar la inclusión hacia subpoblaciones con mayor éxito.

Como consecuencia de esta forma natural de aprovechar al máximo la información disponible e incrementar la eficiencia y considerando la tendencia actual encaminada hacia la medicina de precisión, surge el concepto de protocolo maestro, referido a un protocolo estándar en la que múltiples estudios en paralelo son operados bajo un mismo protocolo.

Protocolos maestros

El motor impulsor del desarrollo de diseños innovativos lo constituyen los ensayos clínicos en cáncer, por su complejidad, su heterogeneidad, por el hecho que las principales variables de evaluación (tiempo de supervivencia, supervivencia libre de progresión) se miden a largo plazo, porque cada tipo de cáncer constituye un grupo heterogéneo de diferentes entidades, que son causadas por cambios genéticos específicos.

Un protocolo maestro (*master protocol*) es un protocolo integral creado para evaluar múltiples hipótesis de subestudios que se realizan simultáneamente (Fig. 7.11). Este protocolo comprende diferentes subprogramas de múltiples subestudios que operan simultáneamente y que se clasifican por su definición (Hirakawa, 2018) (Tabla 7.4).

La tradicional pregunta ¿funciona el medicamento en este tipo de cáncer? (¿es mejor que la terapia estándar?) se ha derivado en:

– Ante la presencia de un medicamento dirigido a una alteración genómica en particular que está asociada a diferentes tipos de cáncer, en diferentes sitios ana-

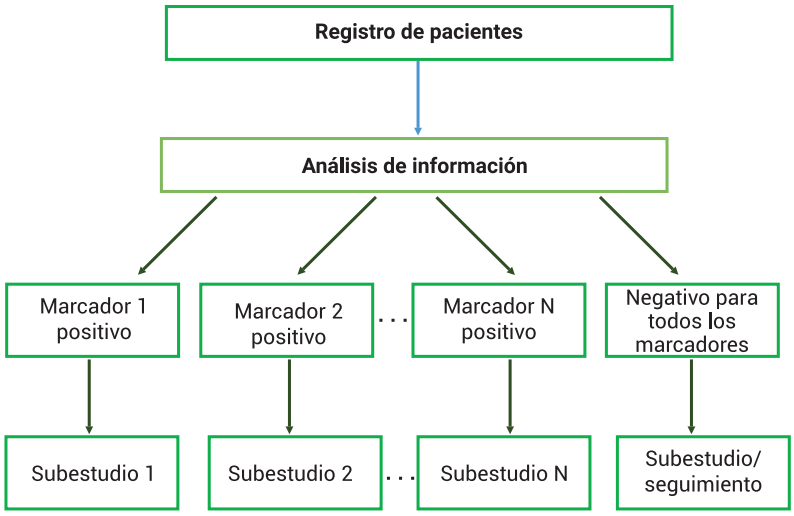


Fig. 7.11. Protocolos maestros.

Tabla 7.4. Clasificación de protocolos maestros

Tipo de estudio	Definición
Canasta	Evalúa una terapia dirigida en enfermedades múltiples o subtipos de enfermedades múltiples
Sombrilla/paraguas	Evalúa múltiples terapias dirigidas para al menos una enfermedad
Plataforma	Evalúa varias terapias dirigidas para una enfermedad perpetuamente, y acepta aún más las adiciones o exclusiones de nuevas terapias durante el ensayo

tómicos, las preguntas son: ¿el tratamiento funciona?, ¿en cuáles sitios?

– Se cuenta con varios medicamentos dirigidos hacia el mismo blanco terapéutico: ¿cuál funciona mejor?

La primera de las situaciones pretende evaluar el impacto de un medicamento en una mutación específica presente en varios tipos de cáncer. Es como tener múltiples estudios en fase II en un mismo estudio. A este tipo de diseño se les ha denominado diseño "canasta" (*basket trials*). El criterio de elegibilidad está definido por la presencia de un biomarcador específico o alteración molecular, más que por un tipo de cáncer (Fig. 7.12).

La segunda situación evalúa el impacto de diferentes medicamentos en diferentes mutaciones para un mismo tipo de cáncer. Se conocen como diseños "sombrilla o paraguas" (*Umbrella trials*) (bajo la sombrilla de la misma enfermedad). En este caso la inclusión y selección se ocurre antes que se identifique un biomarcador (Fig. 7.13).

Mientras que los estudios de tipo canasta generalmente se limitan a subestudios de un solo brazo con objetivos exploratorios, los diseños tipo "sombrilla", pueden incluir ensayos comparativos de un solo brazo o aleatorizados con objetivos confirmatorios (Renfro, 2017). El diseño de ambos tipos de situaciones combina diferentes adaptaciones de las anteriormente comentadas y la idea general en ambos es la misma.

En la etapa 1 se debe incluir una cantidad modesta de pacientes en cada canasta (cada tipo de cáncer) o en cada tratamiento (diseño sombrilla) e ir aplicando reglas de parada por no utilidad en cada una o adicionando mayor cantidad de casos. En la etapa 2 se debe continuar la inclusión de casos en los grupos que no han detenido la inclusión y aplicar las pruebas correspondientes para la medición de la eficacia.

Los ensayos de plataforma permiten la adición o exclusión relativamente flexible de los métodos de tratamiento o las poblaciones de pacientes, lo que permite una transi-

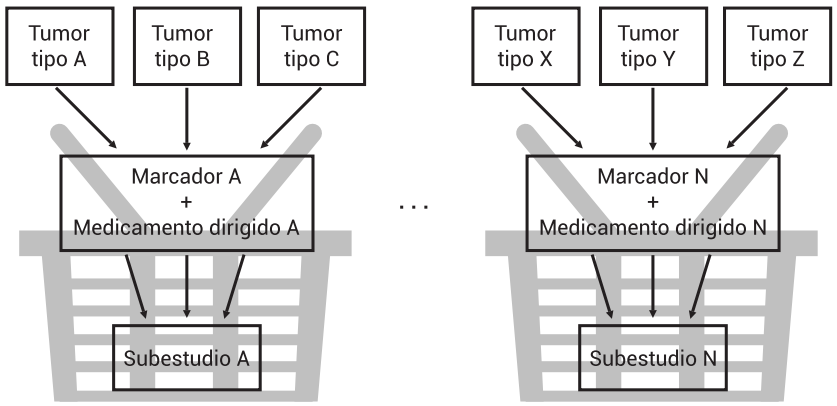


Fig. 7.12. Diseños "canasta" (Hirakawa, 2018).

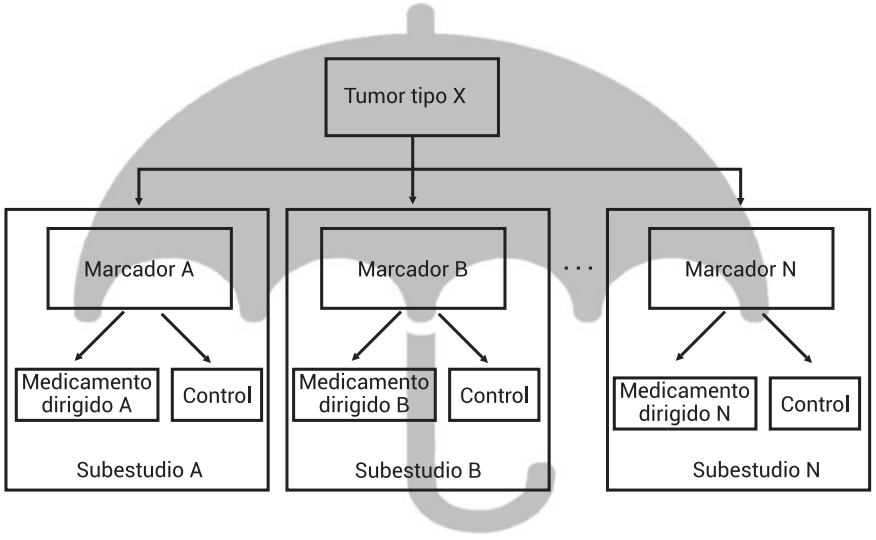


Fig. 7.13. Diseños sombrillas (Hirakawa, 2018).

ción eficiente a un ensayo confirmatorio. Los desafíos de la prueba de la plataforma incluyen su naturaleza a gran escala, a largo plazo, los altos costos asociados a la administración y ejecución de la prueba, y la necesidad de crear organizaciones o marcos que puedan operar estas pruebas perpetuamente (Hirakawa, 2018).

Los ensayos de canasta y sombrillas también pueden considerarse ensayos de plataforma, si permiten la adición o exclusión de nuevos tratamientos durante el ensayo. En un ensayo de plataforma los análisis provisionales evalúan la eficacia o la inutilidad de cada terapia dirigida y sus resultados se utilizan para excluir ciertas terapias dirigidas o para agregar otras nuevas. Mientras que los ensayos de canasta son generalmente subestudios de un solo brazo que son de naturaleza exploratoria, los ensayos sombrillas son a menudo subestudios de un solo brazo o aleatorios que son confirmatorios (Hirakawa, 2018).

Recientemente y ante la experiencia práctica de algunos tratamientos innovadores de elevado éxito como el Keytruda® (pembrolizumab), el primer medicamento aprobado usando un ensayo de expansión de cohortes, la Food and Drug Administration (2018) emitió el borrador de una guía que regula el uso de los estudios de expansión de cohortes (estudios de combinaciones de etapas) en los primeros ensayos clínicos en humanos (*first in human*) para el desarrollo expedito de medicamentos oncológicos con determinadas características.

Son estudios que inician usualmente con algún esquema de escalado de dosis, pero que adicionalmente pueden incluir tres o más subgrupos de pacientes o cohortes, con objetivos específicos en cada cohorte y que pueden derivar en alguna dosis-cohorte potencialmente efectiva que requiera un desarrollo expedito.

Los objetivos de estas expansiones a cohortes pueden incluir la evaluación de la actividad antitumoral en un entorno específico de la enfermedad, la evaluación de una dosis segura en poblaciones específicas (pacientes pediátricos o ancianos o pacientes con insuficiencia orgánica), evaluación de dosis y esquemas terapéuticos, establecimiento de dosis y esquema para el fármaco en investigación combinado con otro fármaco oncológico o evaluación del valor predictivo de un biomarcador potencial (FDA, 2018).

La ventaja de ensayos de canasta y sombrillas es que son estudios que contribuyen a la eficiencia del proceso de desarrollo y potencia la posibilidad de su más pronta disponibilidad de uso y sus desventajas:

- Se expone a un grupo mayor de pacientes a medicamentos con eficacia poco conocida y perfiles de toxicidad mínimamente caracterizados.
- Debe generarse una infraestructura logística que facilite la obtención de los datos en tiempo real, así como la evaluación de los datos y la difusión de los resultados a investigadores, comisiones de revisión y reguladores.
- Desde el punto de vista estadístico los métodos para la toma de decisiones requieren mayor grado de experticia y están generalmente sustentados por herramientas de simulación e inferencia estadística desde el punto de vista bayesiano.

En la Tabla 7.5 aparece un resumen de las principales fortalezas y debilidades de los diseños anteriores.

Tabla 7.5. Fortaleza y debilidades de los diseños adaptativos de ensayos clínicos exploratorios y confirmatorios

Fase del desarrollo y tipo de diseño	Fortaleza	Debilidad
Exploratorios		
Grupo I. Escalado de dosis		
Diseños fase I, dosis máxima tolerable (primera administración en humanos)		
Escalado ascendente de dosis única o múltiples	Establecer dosis máxima tolerable y actividad biológica	Tamaño de muestra grande con dosis potencialmente seguras
Método de reevaluación continua	Estimaciones más precisas de dosis máxima tolerable con tamaño de muestra más pequeño	Pueden producirse más efectos tóxicos que con el diseño de escalado ascendente de dosis única o múltiples
Diseños de Fase II para establecer eficacia y esquemas de dosis		
Diseño adaptativo de prueba de concepto, paradas tempranas, reestimación de tamaño de muestra, selección de rangos de dosis en análisis intermedio o con frecuentes adaptaciones bayesianas de tasas de aleatorización	Estimaciones más precisas con el mismo tamaño muestral	Más complejidad de implementación
Confirmatorios		
Grupo II. Reestimación del tamaño muestral		

Fase del desarrollo y tipo de diseño	Fortaleza	Debilidad
Con datos cegados	Utiliza análisis tradicional de los datos. Tiene pocas barreras regulatorias	Permite ajustes en la estimación del tamaño muestral debido solamente a varianza desconocida
Con datos no cegados	Permite ajustes en la estimación del tamaño muestral debido a efectos de tratamiento o varianza desconocidos, Se puede utilizar información obtenida del estudio en lugar de información de estudios piloto previos	La estimación del efecto de tratamiento pudiera ser no confiable. Hay que desarrollar mecanismo para evitar fugas de información sobre reglas o decisiones adaptativas. Posibilidad de sesgos operacionales. Usa análisis de datos no convencionales usando ponderaciones preespecificadas antes y después de la reestimación del tamaño muestral. Existencia de algunas barreras regulatorias
Grupo III. Diseños en fase II-III sin fisuras (seamless)		
Operacionalmente *seamless*	Elimina el tiempo entre ensayos Fase II y Fase III. Utiliza análisis tradicional de los datos, estimación de parámetros e intervalos de confianza	El análisis se realiza solamente con los datos del estudio de fase III
Inferencialmente *seamless*	Combina datos de ambas fases en el análisis final	Riesgo de modelos dosis respuesta incorrectos. Análisis complejo de los datos. Usa estimaciones no convencionales de parámetros e intervalos de confianza. Pudiera existir heterogeneidad entre datos de las dos fases
Grupo IV. Diseños secuenciales de grupo		
Adaptativo	Permite el cambio de no inferioridad a superioridad	Usa estimaciones no convencionales de parámetros e intervalos de confianza
Diseño de enriquecimiento poblacional	Eliminación de grupos de sujetos en el análisis intermedio, quedando solamente aquellos que responden al tratamiento evaluado	Se podrían eliminar subgrupos de pacientes donde el tratamiento pudiera ser efectivo. Pérdida de poder estadístico si la prevalencia de subgrupos efectivos es baja

Fuente: Adaptado de Bhat (2016).

Capítulo 8. Grupo control en los estudios comparados

Alberto Inocente Hernández Rodríguez

Normalmente los ensayos clínicos incluyen varios grupos de pacientes que son asignados a diferentes intervenciones. Los más sencillos son los ensayos con dos grupos: uno que recibe la intervención nueva que se desea evaluar y otro denominado grupo control, según Diccionario Nacional de Cáncer. La presencia de un control que sirva de referencia al comprobar la eficacia de una intervención es un elemento esencial de los ensayos clínicos.

Según la guía E 10 de la Conferencia Internacional de Armonización (2010), la elección del grupo control en un estudio controlado es una decisión importante y crítica, realizada durante la etapa de planificación del estudio, específicamente durante la definición del diseño del estudio. En la toma de esta decisión se debe tener en cuenta un grupo importante de elementos, tales como, cumplimiento de las exigencias éticas, tipo de fase en la que se desarrolla el estudio, si es exploratorio o confirmatorio, la magnitud del efecto placebo que se expresa al tratar la enfermedad que se estudia y el tipo del diseño que se vaya a aplicar.

El tipo de control utilizado puede influir en, las deducciones que se pueden obtener con el estudio, en el nivel al cual se puede minimizar el sesgo en la conducción y en el análisis del ensayo, en el tipo de participantes que pueden seleccionarse y el ritmo de selección, en el tamaño de la muestra, en la credibilidad pública y científica de los resultados, en la aceptabilidad de los resultados por las autoridades reguladoras y en otros elementos del ensayo como su conducción e interpretación. Es por ello que la elección del tipo de control es una decisión estratégica.

Definición del grupo control

Resulta importante antes de continuar, definir el término grupo control. Según el diccionario del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, "grupo control, en un ensayo clínico, es el grupo que no recibe el nuevo tratamiento que está en estudio. Se compara este grupo con el grupo que recibe el nuevo tratamiento para determinar si el nuevo tratamiento es eficaz".

Propósito del grupo control

El propósito del grupo control es poder identificar si el resultado que se produce en el paciente que recibe la nueva intervención, dígase cambios en los síntomas, signos, se debe a la evolución (progresión) de la enfermedad que padece, a la expectación del paciente o del observador, a la acción de factores no conocidos (factores de confusión) o a la propia intervención que se evalúa. Por ello la presencia del grupo control permite conocer si realmente los cambios observados se deben a la nueva intervención que se evalúa o no. Y para que esto ocurra, los grupos que participan en el ensayo clínico, dos (lo más frecuente), grupo estudio (nueva intervención) y grupo control, o todos los grupos que por diseños se hayan decidido que participen en el ensayo, deben ser evaluados al mismo tiempo, o sea, deben tener una inclusión y evaluación simultánea, como se conoce en término de ensayo clínico, el control debe ser concurrente.

Selección del grupo control

La selección del grupo control debe tener en cuenta algunos aspectos como son: provenir de la misma población de donde se obtiene el grupo estudio, debe tener los mismos criterios de elegibilidad que el grupo estudio, las variables de base de los pacientes deben ser similares e incluido y evaluados de forma concurrente, esto se tiene en cuenta para lograr un elemento metodológico imprescindible en un ensayo clínico controlado, que los grupos que participen sean similares en todos los elementos, excepto que un grupo recibe la intervención en estudio y el otro la estándar. El no tener en cuenta estos elementos puede provocar que se produzcan sesgos en el ensayo, entre ellos, el sesgo de selección. Existen dos técnicas que minimizan la producción de estos sesgos y que permiten que los grupos sean comparables: la aleatorización y el enmascaramiento.

Tipos de grupo control

Para la clasificación del grupo control las guías E10 de la Conferencia Internacional de Armonización, utilizan dos criterios: el tipo de control y el método para determinar el grupo control. Respecto a lo segundo, existen dos métodos, la aleatorización para los controles concurrentes y el método externo o control histórico, para el grupo control que no es concurrente y no pertenece a la misma población de la que es elegido el grupo estudio. Otros autores como Hernández (2002), Bakke (1994) y Spilker (1991), plantean otros tipos de controles que al igual al histórico no son recomendados, pues no pueden por el mismo método de comparación garantizar la comparabilidad de los grupos, pilar metodológico fundamental para un ensayo clínico controlado, y que además no permite minimizar los sesgos, lo que hace no recomendable el uso de este tipo de grupo control, estos son, los controles de estudios reportados por la literatura y los pacientes su propio control. A continuación se brindan algunas características de estos tipos de control y sus limitaciones.

Control histórico

Es una serie o grupo de pacientes que actúan como grupo de comparación, que se asume tuvieron la misma enfermedad y que fueron diagnosticados y tratados en un periodo de tiempo anterior al del actual estudio clínico. Tiene muchas limitaciones porque en la mayoría de los casos no se puede precisar si los grupos son exactamente comparables, ya que los factores de confusión conocidos pueden o no haberse controlado en esa serie de control. También en ocasiones existen diferencias tecnológicas que tienden a introducir sesgos, como las que hacen que el diagnóstico actual sea más preciso que el del control histórico, estos y otros elementos han hecho desestimar la utilidad del control histórico en este tipo de metodología de investigación.

Se muestra la supervivencia media histórica en meses, en pacientes con tratamiento estándar para el cáncer de pulmón y mama que han participado en ensayos clínicos del Centro de Inmunología Molecular, estas son de 11 y 12 meses (color azul), respectivamente (Fig. 8.1). Este tipo de pacientes con solo participar en un ensayo clínico como grupo control con tratamiento estándar tienen una media de supervivencia de 16 y 24 meses, respectivamente. Si no se hiciera un estudio controlado estas modificaciones se le atribuyen al medicamento estudio.

Control con estudios reportados de la literatura

Estos controles tienen aún mayores limitaciones, ya que exclusivamente los datos que se reportan son los únicos que se pueden utilizar, por lo que se hace difícil lograr la comparabilidad de los grupos, aspecto que es de gran importancia para poder asumir que, si existe algún cambio, este se deba fundamentalmente a la diferencia única existente, la intervención introducida.

Ensayos autocontrolados: el paciente como su propio control

Es otro grupo de comparación que inadecuadamente se utiliza con frecuencia, en el que se realiza una comparación de tipo, "antes-después", en los mismos pacientes. El principal error que se comete con este diseño es que se debilita la relación de causalidad que se establece cuando se utilizan los grupos controles, ya que la eficacia terapéutica que se obtenga como resultado del estudio no puede ser atribuida solamente al medicamento estudiado. Son múltiples los factores que pueden haber influido sobre ese grupo de estudio y facilitado ese resultado, y no puede concluirse que fue el medicamento el único que lo produjo. Mientras que si tuviera un grupo control, que fuera comparable al del estudio, y que solo se diferenciara en que este recibió el medicamento a ensayar y el otro el control (sea placebo o medicamento estándar), si resultase válida la conclusión, que el medicamento puede ser el responsable de los cambios observados, porque ambos grupos estuvieron expuestos a los mismos factores confusores de manera concurrente.

Grupos de control más aceptados en la actualidad

Los más aceptados en la actualidad son los sugeridos en las guías E10 de la Conferencia Internacional de

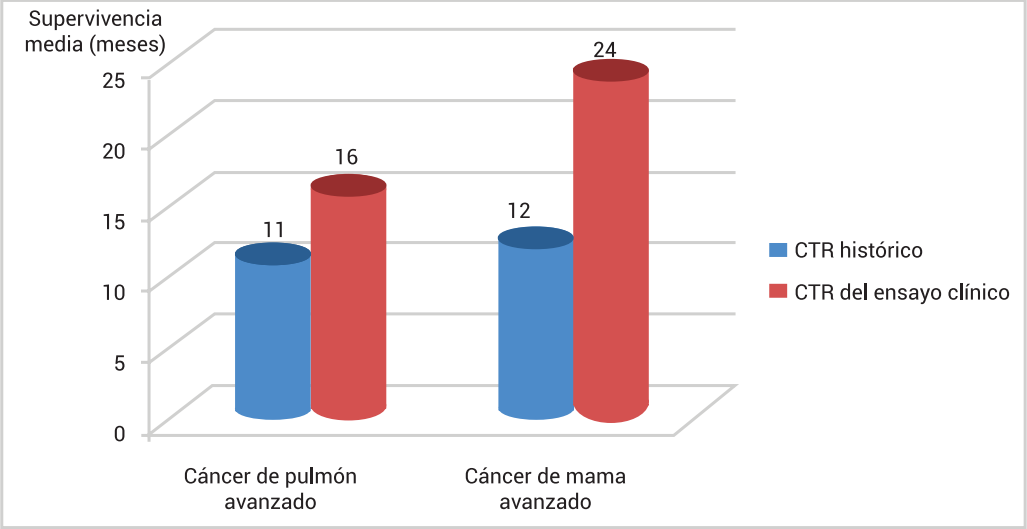


Fig. 8.1. Efecto del ensayo clínico y el corrimiento de la línea de base en el control histórico (cortesía del Dr. Agustín Lage).

Armonización. Se proponen cuatro grupos de controles concurrentes:

- Grupo sin tratamiento.
- Grupo placebo.
- Grupo de diferentes dosis o regímenes de tratamientos.
- Grupo con tratamiento activo, llamado *gold standart o* tratamiento líder.

Grupo sin tratamiento

En este tipo de ensayo el grupo control no recibe ningún tratamiento en el proceso de aleatorización. Los pacientes se asignan al azar al grupo estudio y al grupo sin tratamiento. En este diseño no se puede aplicar el cegamiento por cuestiones obvias lo que debilita la minimización de los sesgos. Este aspecto es lo que lo diferencia de un estudio con control con placebo. Este tipo de diseño no se aplica con frecuencia y suele ser útil cuando el tratamiento de estudio es fácilmente identificable, como, por ejemplo, presenta una reacción adversa fácilmente reconocible como sabor metálico con el metronidazol, secreciones corporales (orinas, heces, saliva y lágrimas) teñidas de rojo/naranja con la rifampicina.

Grupo placebo

El término placebo deriva del latín y significa literalmente complaceré. Aparece por primera vez en el contexto experimental en la publicación de un estudio realizado por Lilienfeld, cuando comparó una droga conocida como *sanocrysina* con agua destilada en el tratamiento de la tuberculosis. Se conoce este como el primer ensayo clínico que utilizó placebo (Cuevas, 2016).

El placebo no surgió con el estudio realizado por Lilienfeld, ni tampoco para la investigación, pues desde mucho antes, en 1785 el término se usó en medicina, recogido en el *Motherby's New Medical Dictionary*, según Sahpiro (1997) (como método o medicina banal) utilizado para tratar enfermedades en las cuales no se contaba con tratamiento. Fornos (2019) plantea que en 1811 en el Hooper's Medical se resalta su significado psicológico como calificativo para toda medicación prescrita para complacer al paciente y resultarle útil.

El uso del placebo ocurrió mucho antes, en el siglo XVI, cuando los católicos progresistas lo utilizaron para desacreditar a los exorcistas y distinguir los efectos de la imaginación de los efectos reales. A las personas "poseídas" por el diablo se les suministró objetos sagrados falsos y reaccionaron con violencia y contorsiones, como si se tratara de reliquias auténticas de los santos y hostias consagradas, se concluyó que el poder de los objetos estaba en su imaginación (Finnis, 2010).

El placebo puede definirse como un preparado sin sustancias farmacológicamente activas, pero de idéntica apariencia y otras características organolépticas al preparado de experimentación. Es utilizado para tratar a los pacientes del grupo control con el fin de enmascarar los tratamientos.

Idealmente, el placebo debe tener las mismas características organolépticas con respecto a los cinco sentidos. Esto se refiere tanto al aspecto visual (tamaño, forma, logotipo, color o viscosidad) como al sabor, olor, peso, textura, e incluso en algunos casos, sonido (aerosoles). El gusto es más problemático, aunque existen técnicas farmacéuticas para disimular los sabores.

Desde siempre los médicos han hecho uso de una infinidad de ritos, actitudes, intervenciones y remedios para complacer a sus pacientes y así aliviar sus enfermedades o molestias. Los placebos son una de las herramientas más versátiles y utilizadas por los médicos con estos fines.

Se debe diferenciar el placebo del efecto placebo. El efecto placebo se ha definido como el cambio en el estado del paciente que está causalmente conectado con el conocimiento (o la conciencia) personal que posee de encontrarse en una determinada situación clínica.

En el ámbito de la terapia y de la observación médica, el efecto placebo se manifiesta habitualmente como una mejoría de los síntomas de la enfermedad en una parte sustancial de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que manifiesta esta mejoría varía considerablemente según el trastorno en estudio.

Con frecuencia se manejan cifras que indican la magnitud del efecto placebo entre el 30 y 40 % de los pacientes tratados; pero puede variar desde cero hasta casi el 100 %, según las circunstancias, un ejemplo lo constituye el síndrome de intestino irritable donde el efecto placebo puede estar presente desde el 5 % al 85 % de los pacientes que presentan esta enfermedad (Shah y Pimentel, 2014). Las molestias subjetivas (dolor posoperatorio, cefaleas, angina de pecho, tos, entre otras) están entre los síntomas más favorecidos, con porcentajes de mejoría de alrededor del 25 % al 50 %.

Como mismo el efecto placebo trabaja por hacer que los pacientes crean tener mejoría, el efecto nocebo puede hacer que el paciente retarde su recuperación. El término nocebo se utiliza con cierta frecuencia para señalar la importancia de los efectos nocivos del placebo.

Ningún tratamiento efectivo está exento de riesgos y esta regla también es para los placebos. El hecho que los efectos nocebos estén causalmente vinculados a la administración de placebos es cuestionable. Estos efectos son generalmente leves y su frecuencia depende de la influencia del efecto placebo.

En uno de los primeros artículos sobre el tema Beecher (1955) señaló que los denominados *efectos tóxicos del pla-*

cebo podían ser subjetivos u objetivos. Entre los primeros destaca la somnolencia, la fatiga, las dificultades de concentración, las náuseas y la cefalea. La urticaria y las alteraciones en la función adrenal son ejemplos de efectos objetivos que se han atribuido al placebo. Cabe mencionar que independientemente de las enfermedades y de la utilización de fármacos, las personas sanas aquejan a menudo diversas molestias que, si coinciden con un determinado tratamiento, pueden llegar a atribuirse a este.

El uso del placebo en la investigación clínica abarca diferentes contextos, desde el de una enfermedad crónica y grave en el que se evalúa un presunto tratamiento curativo, hasta el de una breve experiencia destinada a estudiar el efecto sobre un síntoma leve o una variable de efecto intermedio como parámetros bioquímicos o fisiológicos. Así puede utilizarse un placebo al inicio del estudio para permitir al investigador observar la estabilización de la enfermedad o para acostumbrar al paciente a la rutina de la investigación o emplearlo en la fase de lavado entre dos periodos de tratamiento activo, en los diseños cruzados. Finalmente, el uso de placebos facilita el enmascaramiento del ensayo clínico, lo que evita la introducción de sesgos en el seguimiento y evaluación de los grupos de comparación.

Otro elemento importante vinculado al efecto de los medicamentos en el organismo y que justifica el uso de placebo en un ensayo clínico es la regresión a la media. Fenómeno que se caracteriza porque los pacientes seleccionados por presentar un valor extremo de una distribución tienden, por término medio, a presentar valores menos extremos en mediciones subsiguientes.

Regresión a la media

Es propia de las enfermedades agudas y también de las crónicas que cursan a brotes o de manera ondulante, el paciente tiende ir al médico cuando está peor, pero en las visitas subsiguientes puede estar ya curado o haber mejorado, sin que esto pueda atribuirse necesariamente a alguna intervención (enfermedades agudas).

Por otro lado, hay enfermedades crónicas como son la migraña, la rinitis alérgica o el asma que suelen cursar con ataques o brotes irregulares. Incluso otras como la hipertensión arterial, la artritis reumatoide y las demencias seniles tienen sus periodos de agudización

Si se administra un medicamento ineficaz a un paciente que acude al médico en pleno brote agudo, cabe la posibilidad que, por el curso natural de la enfermedad, en la siguiente visita se encuentre mucho mejor, y que el paciente y el médico atribuyan este hecho al tratamiento. En el caso contrario, si en la siguiente visita todavía dura el brote o si esta coincide con otro episodio, la observación se interpreta en el sentido que el medicamento no ha cambiado el estado clínico.

Por último, la regresión a la media contribuye al efecto placebo y pone de relieve la necesidad que cualquier intervención terapéutica sea evaluada con un grupo de comparación o control.

Diferentes diseños con placebo

En los ensayos clínicos con placebos los pacientes son asignados al grupo de tratamiento estudio o al grupo control con placebo a través de la aleatorización y siempre se realiza el enmascaramiento. Esto permite minimizar los sesgos de observación del investigador y de selección.

Los diseños de ensayos que más comúnmente utilizan placebo en el grupo control, son los diseños paralelos, aunque también se utiliza en los estudios cruzados (véase capítulo 7). Hay diseños paralelos que se vuelven más complicado, pues se quiere comparar el tratamiento estudio *versus* un grupo control, el mejor tratamiento de la práctica médica o *gold standar,* pero ambos, por ejemplo, no coinciden en la forma farmacéutica, grupo estudio, cápsula, grupo *control*, ampolla, aquí se utiliza lo que se denomina *doble placebo* (*double dummy*), donde se hace un placebo para la cápsula y uno para la ampolla, y un grupo toma cápsula activo más ampolla placebo y el otro, ampolla activo más cápsula placebo. En este caso, el diseño no es controlado con placebo, sino controlado *versus* tratamiento *gold standard*. Otro diseño que aunque se utiliza placebo y no se le denomina controlado con placebo es cuando en un diseño paralelo se quiere comparar un tratamiento *gold standard versus* el mismo tratamiento, pero combinado con otro tratamiento activo (este grupo es el tratamiento estudio).

El planteamiento sería la combinación es mejor que el tratamiento solo. En este caso, a un grupo se le administra el tratamiento *gold standard +* tratamiento estudio y en el otro el tratamiento *gold standard* más *placebo*. Aquí igualmente el diseño no es contra placebo sino contra tratamiento activo, que en inglés se denomina *add-on study*. Existen otros estudios paralelos que difieren de los anteriores como son los estudios de dosis fijas con múltiples brazos de dosis y uno con placebo. Según las guías E10 de la Conferencia Internacional de Armonización, no siempre que se usa placebo en un ensayo clínico se le puede denominar diseño controlado con placebo. Solo se le denomina ensayo controlado con placebo a un ensayo donde el placebo se compara con un tratamiento que se está evaluando. Para otras particularidades de los grupos paralelos y cruzados *versus* placebo (véase capítulo 7).

Otro momento de los ensayos clínicos donde se recomienda el uso de placebo es en los ensayos que tienen un periodo de preinclusión, donde se pretende armonizar todas las condiciones prácticas del estudio como, por ejemplo, que los pacientes aprendan a reportar su estado o el cumplimiento de la dieta o del tratamiento, en un diario.

Las ventajas del uso del grupo placebo son:

- El ensayo placebo controlado aleatorizado contiene evidencia interna de sensibilidad.
- Permite identificar la magnitud real del efecto farmacológico del medicamento.
- Posibilita identificar con mayor facilidad las reacciones adversas atribuibles a la intervención en estudio. Ambos elementos pueden lograrse con un tamaño de n mucho menor que los estudios controlados con tratamiento activo.
- Minimiza los sesgos de observación atribuible al paciente y al evaluador.

Las desventajas del uso del grupo placebo son:

- No es un estudio que permite generalizar los resultados, generalmente.
- No siempre se puede utilizar este tipo de control fundamentalmente cuando existe un tratamiento para la enfermedad que se estudia, aunque la Sexta Declaración de Helsinki plantea que siempre que haya razones metodológicas adecuadas se puede utilizar.

El uso de placebo es un punto controvertido, ya que algunos investigadores no lo consideran ético en ningún caso, mientras que otros, tras su experiencia en ensayos clínicos, han reconocido no solo que pueden ser totalmente éticos, sino que en ocasiones pueden ser necesarios, sin que se deje de cumplir, por supuesto, los requisitos éticos expresados en las diferentes versiones de la Declaración de Helsinki, como, por ejemplo "el interés del paciente debe siempre prevalecer por sobre el interés de la ciencia y la sociedad".

Lo ético o no del uso del placebo se le ha dado tratamiento en las diferentes versiones de la Declaración de Helsinki, pero no es hasta el 2008, donde se incluyó la nota clarificadora del 2002 sobre el uso de placebo en las investigaciones con participación humana, y fundamentalmente la aprobada en Fortaleza en el 2013, donde se da más claridad sobre este tema, ya que en las anteriores no era tan específica su redacción y dejaba espacio para interpretaciones, como la asumida para justificar el ensayo clínico con zidovudina en países del continente africano.

En el apartado 33, uso de placebo de la versión aprobada en Fortaleza en el 2013, se precisa:

> "[…] Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en estas circunstancias:
>
> - Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable.
> - Cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención, el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, la de un placebo o ninguna intervención, es aceptable".

Además, puntualiza:

> "[…] los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción".

Esta última revisión precisa un poco más sobre la utilización del placebo, sin embargo, el punto de mayor discusión es el de la sustitución de un tratamiento demostrado por un placebo. Esto aclara en el propio apartado 33 de la Declaración de Helsinki aprobada en Fortaleza en el 2013:

> "[…] los ensayos aleatorizados y con grupos controles con placebo están éticamente justificados cuando existan razones metodológicas científicamente suficientes para su utilización, principalmente cuando sea necesario determinar la eficacia y la seguridad de la intervención, lo que requiere de un análisis exhaustivo caso por caso, aportando las necesarias evidencias científicas".

De igual manera está justificado con la evaluación de los posibles riesgos, utilizando un sistema adecuado de selección de casos, con una adecuada estrategia de aleatorización, así como utilizando mecanismos establecidos para disminuir los potenciales riesgos sobre los pacientes que participan en el estudio, y con evidencia confirmada que al paciente se le ha informado con claridad y que de modo inequívoco conoce los riesgos potenciales y la posibilidad de ser asignado al grupo placebo y que asiente a participar en el ensayo clínico en esas condiciones.

A continuación se plantean diferentes ejemplos donde resulta ético y metodológicamente necesario el uso del placebo como grupo control:

- No existe ninguna intervención comprobada hasta el momento, enfermedad huérfana, se trata de una enfermedad para la que no existe ningún tratamiento eficaz a usar como un control activo o producto de referencia.
- Hay grupos farmacológicos como, por ejemplo, los antidepresivos, donde el efecto placebo es muy elevado, entre el 60 % y 70 % y puede resultar necesario hacer la comparación contra placebo en la exploración de la eficacia, para decidir si es ético continuar exponiendo al producto estudio a los que participan de la investigación en próximos ensayos para confirmar la eficacia. Otras afecciones de este tipo son el dolor de cualquier naturaleza, el insomnio, la depresión, la esquizofrenia,

el asma o el colon irritable, en estas la respuesta del paciente con la condición médica a tratar, tiene un alto componente subjetivo.
- Diseños de estudios donde se quiere evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento adyuvante administrado conjuntamente a un tratamiento eficaz establecido, para incrementar su eficacia, estos son los estudios *add-on*.
- En pacientes no respondedores a todos los tratamientos existentes.
- Cuando los participantes que reciban el placebo no estén sujetos a riesgos de daño serio o irreversible.
- Cuando el tratamiento de referencia presenta una elevada toxicidad y los participantes no la aceptan.
- Cuando el tratamiento en estudio es de corta duración.
- Cuando el placebo se use en periodos de tiempo limitados en estudios de búsqueda de dosis, durante los periodos de preinclusión, en las fases de lavado de los ensayos cruzados o en la evaluación a corto plazo de la eficacia de un fármaco sobre variables intermedias, siempre y cuando la no administración del fármaco activo no tenga el riesgo de daño grave o permanente.
- En estudios clínicos con voluntario sanos y ensayos de farmacocinética.

En todos los casos se debe garantizar que los participantes estén totalmente informados acerca de las terapias disponibles y las consecuencias de asumir el tratamiento propuesto.

No debe olvidarse que junto al efecto placebo, pueden aparecer los efectos nocebos y puede suceder que el evaluador ponga más interés en la evaluación del efecto o eficacia que en la variable seguridad, por ser una comparación contra placebo, y pase por alto eventos adversos. Se debe llamar la atención a los investigadores sobre este hecho.

Grupo de diferentes dosis o regímenes de tratamientos

Los ensayos con diferentes dosis se clasifican en dos tipos: los ensayos a dosis fijas y los ensayos de dosis-repuesta (véase capítulo 7). En los primeros, las diferentes dosis fijas ascendentes se asignan a los pacientes de manera aleatoria y se comparan generalmente con un grupo placebo o un grupo de tratamiento activo, igualmente asignados de manera aleatoria concurrente. Generalmente son enmascarados al igual que los de dosis-respuesta y son ensayos de fase temprana. En el caso de los ensayos de regímenes de tratamiento tales como dosis cada ocho horas *versus* dosis diaria, o tratamiento de ataque *versus* tratamiento convencional, se realizan en fase tardía e igualmente son aleatorizados y enmascarados.

Grupo con tratamiento activo o positivo, llamado *gold standard*

Este tipo de estudio generalmente tiene un diseño paralelo o cruzado (véase capítulo 7) son ensayos de tipos confirmatorios, realizados en fase III, aunque puede ser de tipo exploratorio en una pequeña muestra y realizarse en la fase IIb. Los estudios en fase III, el grupo de la intervención en estudio se compara con la mejor intervención existente en ese momento en la práctica médica, a la que se le denomina comúnmente *gold standard*.

En estos ensayos los pacientes son asignados de manera aleatoria a ambas intervenciones, generalmente son enmascarados, aunque en ocasiones resulta imposible el cegamiento como, por ejemplo, en estudio de oncología, donde se aplican diferentes regímenes de tratamiento, se utilizan diferentes vías de administración, entre otras, en un mismo tipo de cáncer. Este tipo de estudio se les denomina pivotal, como ya se planteó en el capítulo 5.

Estos ensayos pueden perseguir diferentes objetivos respecto a la nueva intervención/medicamento. Se quiere mostrar que el medicamento estudio es superior al control, que son los llamados ensayos de superioridad (véase capítulo 7) o lo que se quiere probar es que los tratamientos no son diferentes, o sea, que es similar a lo aplicado en la práctica médica, que son los estudios de no inferioridad o equivalencia (véase capítulo 7). En estos casos el objetivo primario es comparar la eficacia y la seguridad entre ambos tratamientos.

Un aspecto importante en este tipo de ensayo es justificar adecuadamente, según establece la Declaración de Helsinki, que los beneficios, riesgos y efectividad de un nuevo método deben contrastarse con los mejores métodos existentes de profilaxis, diagnóstico y tratamiento que hay en el mercado en el momento de planificarse el ensayo. Este hecho aunque parece algo que comúnmente se cumple, parece que no lo es, pues Dear (2017) publicó que el 29 % de los ensayos clínicos en fase III, controlado y aleatorizados de cáncer de mama que revisaron, no proporcionaron el estándar vigente de tratamiento del cáncer de mama al grupo control. Estos hallazgos fueron encontrados después de analizar 210 ensayos, 83 realizados en Estados Unidos y 127 fuera de ese país, en el periodo entre el 2004 y 2014, que incluyeron 229 000 pacientes.

El equipo comparó los fármacos y las dosis utilizadas en el brazo control con las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica en Oncología (NCCN Guidelines®) en el caso de estudios estadounidenses, y con las del Grupo Ginecológico Alemán (AGO) para los estudios europeos y en 60 de estos no correspondía con la mejor opción terapéutica.

La implicación de este hecho no es un solo hecho de procedimiento que viola lo que establece un documento, importante pero no mandatorio, como la Declaración de

Helsinki, y que pone en tela de juicio el cumplimiento de los principios éticos y habla de la falta de calidad de estos ensayos. El mismo va más allá, ya que utilizar un comparador inapropiado, como un medicamento o una dosis menos eficaz que el estándar de la atención médica, puede hacer que el nuevo tratamiento parezca más efectivo de lo que realmente es y se le otorgue un registro sanitario y quede a disposición de la comunidad médica y de los pacientes un tratamiento menos eficaz y hasta quizás menos seguro que la mejor opción de la terapéutica utilizada en la práctica médica. Por ello, en el proceso de planificación del estudio hay que prestarle una elevada atención a la selección del control activo.

Ensayos clínicos que no necesitan grupo control

Finalmente se puede concluir que los ensayos que tienen como propósito la confirmación de la eficacia del medicamento en estudio, deben realizarse a través de ensayos clínicos controlados, pero que también hay otros ensayos que se realizan y metodológicamente no necesitan grupo control, estos son la mayoría de los ensayos exploratorios que realizados en la fase I y IIa del desarrollo de un producto de investigación, sus objetivos son determinar la máxima dosis tolerada, la farmacocinética y farmacodinamia, los estudios pilotos y de prueba de concepto, entre otros.

Capítulo 9. Protocolo de un ensayo clínico

María Acelia Marrero Miragaya

Un protocolo es el documento que especifica el plan de investigación para un ensayo clínico. Es la piedra angular del proceso de planificación y merece gran atención de los investigadores antes que se envíe un estudio para su revisión ética. La redacción de un protocolo de ensayo clínico constituye un proceso multidisciplinario en el que intervienen especialistas médicos, farmacéuticos, estadísticos, matemáticos, cibernéticos y otro personal relacionado con la ejecución del ensayo clínico. Para su redacción es necesario efectuar una búsqueda bibliográfica lo más exhaustiva posible sobre la temática en cuestión que incluye la experiencia que existe con el uso del producto de investigación en el mundo y en Cuba.

Funciones de los protocolos

La palabra protocolo también tiene un segundo significado: es el plan lógico o la receta para el estudio, aparte del documento escrito. Es importante tener un alto grado de fidelidad entre el documento escrito y el plan lógico previsto. Si los dos no están de acuerdo es probable que surjan circunstancias con pacientes individuales que resulten en diferencias de interpretación, inconsistencia y falta de cumplimiento del plan.

La Conferencia Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano ha descrito detalladamente los documentos requeridos y las directrices para la aprobación regulatoria en los diferentes países (ICH, 1996).

El protocolo es la herramienta de control de calidad más importante para todos los aspectos de un ensayo clínico porque contiene una especificación completa tanto para el plan de investigación como para el tratamiento del paciente individual. El protocolo escrito es también el único método efectivo para comunicar ideas y planes de investigación en detalle a otros investigadores. El protocolo y los formularios de consentimiento informado también tienen implicaciones médico-legales y éticas, y deben ser examinados de esta manera por los comités de ética de la investigación.

Desviaciones de las especificaciones del protocolo

A pesar de la importancia general del protocolo del estudio, los investigadores deben tener en cuenta que, en diversos grados, los detalles de los planes del ensayo no se siguen de manera precisa en todos los pacientes. Esto puede suceder, por ejemplo, debido a las diferencias en la interpretación. Con más frecuencia las desviaciones del protocolo son una consecuencia de eventos imprevistos y el juicio clínico correspondiente acerca de lo que una buena práctica médica requiere para un paciente en particular. Algunas desviaciones del protocolo son intrascendentes, mientras que otras son sustantivas y pueden afectar los planes con mayor trascendencia. Por otro lado, el diseño existe en un entorno que cambia de paciente a paciente y es probable que haya algunas desviaciones. Cuanto más detalladas y rígidas sean las especificaciones, más probable es que ocurran desviaciones. Por lo tanto, el protocolo debe requerir solo los procedimientos y datos que son esenciales para la integridad científica y ética del ensayo.

En cualquier caso, el protocolo perfecto nunca será escrito. Una parte importante de la planificación de un ensayo clínico es establecer un mecanismo para modificar y corregir las ambigüedades en el protocolo que la experiencia con se descubrirán. Las enmiendas al protocolo y los documentos complementarios que cumplen este objetivo (los consentimientos informados, memorandos de políticas y procedimientos) tienen toda la fuerza del protocolo. Los métodos para comunicar estos cambios al grupo de investigación son una parte importante de la planificación y la conducción del estudio.

Validez de diseño *versus* validez clínica

Al evaluar un ensayo con un protocolo que no ha cumplido adecuadamente los requisitos para su elaboración es posible que los investigadores deban distinguir entre la validez de diseño y la validez clínica. Un ensayo técnicamente bien diseñado y realizado puede abordar una cuestión clínica frágil, sin sentido o inapropiada. En contraste, un diseño defectuoso o un ensayo ejecutado de manera imperfecta puede proporcionar evidencia clínica válida y convincente. Es posible que no se necesiten esfuerzos para mejorar la validez de diseño al enfrentar las desviaciones del protocolo si el estudio ya proporciona validez clínica.

En los últimos 20 años el número de ensayos clínicos en oncología ha crecido exponencialmente, teniendo especialmente gran éxito la aparición de algunos fármacos como los anticuerpos monoclonales y las vacunas terapéuticas. A diferencia de los inicios, actualmente en Cuba, muchos de los pacientes tienen la posibilidad de participar en un ensayo clínico como primera opción de tratamiento, y pueden recibir fármacos potencialmente más efectivos o con menos efectos secundarios. Años atrás participar en un ensayo clínico podía percibirse como la última opción

de tratamiento disponible. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, las neoplasias constituyen la segunda causa de muerte en la mayoría de los países de la región de las Américas y se estima que ocurren alrededor de 1,3 millones de fallecimientos anuales. Ante la emergencia de este problema el Sistema Nacional de Salud de Cuba prioriza el diagnóstico y tratamiento del cáncer sobre todo en los grupos poblacionales más vulnerables a desarrollar la enfermedad. El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo: en 2015 ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad. Cerca del 70 % de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos.

En Cuba el cáncer es la segunda causa de muerte. Datos recogidos del último anuario estadístico de salud señalan que la tasa de mortalidad más elevada según su localización corresponde, en ambos sexos, a los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón. En los hombres le sigue, en orden decreciente, el tumor maligno de próstata, intestino, excepto recto, laringe, esófago y vías urinarias; en las mujeres mama, intestino, excepto recto y diferentes partes del útero.

Dado que los ensayos clínicos controlados y aleatorizados definen, en gran parte, los estándares actuales del cuidado de muchas enfermedades, en especial del cáncer; los futuros avances en la terapéutica de esta enfermedad no solo dependerán de la investigación básica y del desarrollo de agentes antitumorales más efectivos, sino de la evaluación rigurosa de estas estrategias en situaciones clínicas controladas. De esta forma es importante la estadificación de los criterios o sistemas según los cuales se establecerá la extensión o gravedad de la enfermedad. En los estudios sobre el cáncer, la extensión de la enfermedad puede determinarse por etapa, cuya evaluación a menudo se estandariza. Para algunas otras enfermedades la extensión de la enfermedad puede ser menos estandarizada o incluso controversial.

Protocolos estructurados, lógicos y completos

No hay manera de describir un protocolo de prueba universal, excepto para decir que contiene información precisa y detallada a partir de la cual investigadores expertos pueden revisar o realizar un estudio. Por lo general los protocolos omiten detalles sobre la considerable infraestructura necesaria para realizar una prueba, como los procedimientos administrativos, a menos que sean parte integral del diseño. Incluso sin esos detalles los protocolos son documentos importantes y útiles.

En general, en el proceso de elaboración de un protocolo se siguen varias etapas:

- Preparación del borrador del protocolo (monitor clínico).
- Discusión con estadística en cuanto a diseño experimental, variable primaria y secundaria, tamaño de la muestra, distribución aleatoria, pruebas estadísticas y nivel de significación.
- Revisión por la Unidad de Garantía de Calidad.
- Aprobación por el investigador clínico.
- Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica.

El correcto diseño del ensayo se basa en la elaboración de un protocolo bien estructurado y completo. La estructura del protocolo de ensayo clínico se ha analizado por numerosos autores. Se han descrito los distintos apartados que debe contener el protocolo de un ensayo clínico a modo orientativo, cuya aplicación varía en función de las características del problema a estudiar. En el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos de Cuba se tiene un esquema del proceso que permite trazar un cronograma de la etapa de planificación del protocolo con sus distintas fases y revisiones establecidas internacionalmente según las Buenas Prácticas Clínicas (Fig. 9.1).

Este documento, en su versión final, permite una planificación detallada y minuciosa de todas las actividades a realizar en un ensayo clínico y, además, recoge el diseño general y estadístico que justifica la obtención de resultados válidos. Los acápites propuestos están en dependencia de las especificidades de cada ensayo clínico en particular. En la portada de cada versión de protocolo elaborada/rectificada según recomendaciones por los distintos órganos revisores, se especifica la fecha y el número de la versión. El escaque correspondiente a "Identificación de la versión" hace referencia a si es la versión para el Comité de Calidad o Consejo Científico o Comité de Ética de la Investigación, en cada caso. En la versión definitiva para presentar a la Agencia Reguladora, para su evaluación, se refiere como versión el número 00 y a partir de esta se usa un consecutivo, siempre que existan modificaciones del protocolo. En esa versión debe completarse también el código asignado por el Registro Público de Ensayos Clínicos, en Cuba se denomina Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC).

Para su redacción es necesario efectuar una búsqueda bibliográfica lo más exhaustiva posible sobre la temática en cuestión que debe incluir la experiencia que existe con el uso del producto de investigación en Cuba y en el mundo. Durante la elaboración de un protocolo se desarrollarán secciones o acápites.

Guía para la elaboración del protocolo de ensayo clínico

En el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos se confeccionó una guía según las Buenas Prácticas

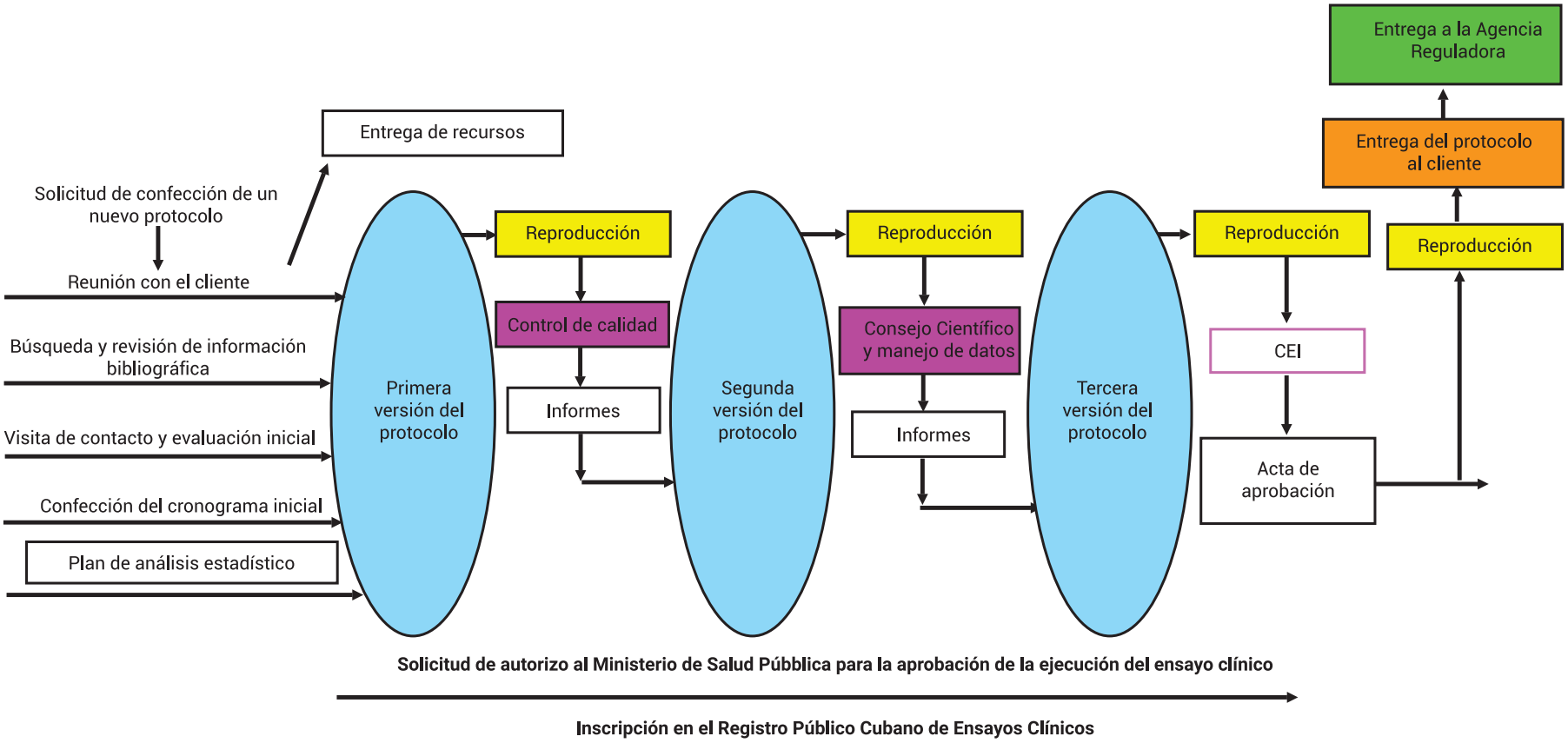


Fig. 9.1. Mapa de procesos del Departamento de Ensayos Clínicos del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Etapa de confección del protocolo.

Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonizacion. Los capítulos y anexos propuestos en esta guía se listan a continuación y pueden estar sujetos a adaptaciones en dependencia de las especificidades de cada ensayo clínico en particular. Si se considera necesario se pueden incluir los acápites "Glosario" y "Lista de abreviaturas". Se prepara una tabla que refleje el contenido del protocolo.

Capítulo I. Información general

Este capítulo debe contener las categorías informativas que permitan la identificación del ensayo clínico y sus participantes.

Capítulo II. Antecedentes

Se describe de forma breve el problema para el cual se busca solución profiláctica, diagnóstica o terapéutica. Se proporciona información actualizada sobre la condición médica que se investiga, sus características principales, gravedad, incidencia/prevalencia en Cuba y en el mundo y repercusión social de esta con énfasis en el aspecto de la enfermedad sobre la que se espera obtener un impacto positivo con la intervención propuesta. Además, se mencionan las terapéuticas alternativas disponibles en Cuba y en el mundo y la eficacia conocida de estas.

En la justificación del estudio propuesto, debe contener el nombre y la descripción del producto que se investiga. Se describe de forma breve y concreta los resultados más relevantes sobre la preclínica farmacológica y toxicológica y sobre la experiencia clínica con este, ya sean antecedentes nacionales o internacionales, sin proporcionar detalles sobre la metodología seguida en esos estudios y que deben formar parte del "Manual del investigador".

Cuando en el ensayo clínico se utilice un grupo de comparación deben explicarse las razones para la elección de la terapia alternativa seleccionada o del placebo. El alcance de la información descrita debe estar acorde con la etapa de desarrollo clínico en que se encuentre el fármaco o si se trata de una nueva indicación de un producto ya registrado. Se describen resumidamente los riesgos y beneficios potenciales conocidos para los pacientes que se incluyan en el ensayo. Se describen y justifican las razones por las que se realiza el estudio y sus propósitos; vías de administración, dosificación, periodos de tratamiento y seguimiento postratamiento. Se refiere claramente que el ensayo será realizado de acuerdo con su protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y en cumplimiento con todas las regulaciones vigentes y pertinentes en Cuba. Se proporcionan referencias bibliográficas e información actualizada que sea relevante para el ensayo y faciliten información sobre el producto en estudio.

Capítulo III. Objetivos

El objetivo general debe ser medible y estar en correspondencia con el título del ensayo clínico. Los objetivos específicos son enunciados en orden de la importancia que se le confiera a cada uno de ellos y deben describir clara y completamente los propósitos del ensayo clínico. Cuando la naturaleza del estudio requiera hipótesis, se establece, de forma general, el comportamiento que se espera de los resultados del ensayo clínico.

Capítulo IV. Diseño del ensayo

En este capítulo se describe el tipo/diseño/fase del ensayo que se pretende realizar. Se exponen las características más importantes del estudio: si es mono o multicéntrico, el diseño experimental (un solo grupo, controlado con placebo, con control activo, histórico, cruzado, en bloques, secuencial, en paralelo, diseños adaptativos/bayesianos, estudios de factibilidad y ensayos de equivalencia), grupos de tratamiento y especificaciones generales del tratamiento (dosis, duración o periodo de tratamiento y necesidad de lavado), método de asignación al tratamiento (aleatorizado o no) y nivel de enmascaramiento (abierto, simple, doble o triple ciego). Se describe el tiempo de seguimiento de los pacientes una vez que concluya el tratamiento y el momento en que se debe realizar la evaluación final.

Se especifican las variables a emplear para valorar o medir la acción de las intervenciones ya sea efecto, eficacia, efectividad, farmacocinética, farmacodinamia, respuesta inmunológica o seguridad, las que son presentadas como variable principal y variables secundarias de respuesta. Para la definición y operacionalización de las variables de respuesta se tiene en cuenta la posibilidad de su medición objetiva. En caso de evaluación de variables subjetivas se especifican los criterios o categorías que faciliten la clasificación de la respuesta.

Debe quedar especificado cómo se va a dar respuesta a la hipótesis del ensayo, es decir, se especifican los criterios de éxito y fracaso del estudio en función del cumplimiento o no de la hipótesis. Las variables de control que se tendrán en cuenta por su posible efecto sobre la variable de respuesta. Se especifican cuales otras variables se desean evaluar (descriptivas). Las variables de seguridad deben permitir evaluar el tipo de evento adverso, la intensidad del mismo, la gravedad, su duración, la conducta a seguir frente al mismo, la necesidad de tratamiento, el resultado de este y la relación de causalidad. En caso que la variable principal de respuesta sea la seguridad, se procede de manera similar a lo que se realiza para las variables de eficacia. En su definición y operacionalización se debe tratar que la medición sea lo más objetiva posible, en caso de ser

subjetiva la variable se especifican los criterios o categorías que faciliten la clasificación de la respuesta. Los procedimientos para la medición de las variables de respuesta de efecto, eficacia, efectividad, farmacocinética, farmacodinamia y seguridad, así como la unidad de medida en que se expresarán deben quedar declarada de forma explícita. Se especifica la periodicidad para la realización de las mediciones, así como los criterios y categorías para la valoración del efecto, eficacia, efectividad y seguridad (si esta es la variable de respuesta). De acuerdo con el diseño del ensayo se definirán varias categorías: éxito/fracaso/seguridad si procede la evaluación individual de la respuesta. Los posibles criterios de evaluación de la respuesta dependen del diseño del ensayo, por ejemplo, puede tratarse de equivalencia, superioridad, no inferioridad, entre otros. Se especifican los procedimientos para garantizar la calidad en la evaluación de la variable efecto, eficacia, efectividad, farmacocinética, farmacodinamia, respuesta inmunológica inmunogenicidad y seguridad,

De crearse un grupo de revisión se puede elaborar un instructivo para explicitar de manera detallada como se realizarán esas evaluaciones o revisiones y esto queda debe quedar reflejado en un anexo del protocolo. Se especifica, además, el tipo de información que se va a someter a revisión, la frecuencia de estas revisiones y el tipo de información que el Comité de Monitoreo de Datos puede rectificar.

Capítulo V. Aspectos éticos

Este capítulo debe contener:

- Modo en que avalará la preservación de los beneficios y riesgos a los que se exponen los pacientes: seguridad, efecto/eficacia, derechos, confidencialidad de los pacientes que participan en el ensayo clínico, y la posibilidad de retirarse del ensayo cuando lo estime conveniente sin que ello represente menoscabo para su atención médica.
- Justificación del diseño del ensayo: de los grupos estudio y control, del uso de placebo, del número de pacientes a incluir y cegamiento.
- En caso que el ensayo se realice en poblaciones especiales: niños, gestantes, ancianos, se pormenorizarán las consideraciones éticas que justifiquen la realización en esos pacientes.
- Revisiones y aprobaciones del protocolo del ensayo por parte del Ministerio de Salud Pública, Comité de Ética de la Investigación, Autoridad Reguladora Cubana y su identificación en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos de Cuba.
- Se describe como se llevará a cabo la preparación del personal y la actitud a seguir ante las emergencias médicas, posibilidad de contacto continuo de los pacientes con el investigador y miembros de su equipo.
- Se señala que el ensayo clínico es diseñado y conducido de acuerdo con todo lo establecido en la Declaración de Helsinki teniendo en cuenta su actualización más reciente.
- Forma en que se comunicará a los pacientes las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener su aprobación de participación. Se debe utilizar un lenguaje claro, no técnico, práctico y comprensible para el paciente. El modo de informar no debe sugerir que el investigador se libera de sus responsabilidades, ni que el paciente renuncia a sus derechos por el hecho de haber firmado el consentimiento informado. La aprobación de participación en el ensayo se obtiene mediante el consentimiento informado según lo establecen las Buenas Prácticas Clínicas. Una copia fiel de ese documento se incluye en un anexo del protocolo del ensayo clínico.
- Se declara que se informará a los pacientes sobre la confidencialidad de la información, cómo se registra, maneja y archiva la información de los datos personales de manera tal que se garantice la identidad del paciente y el personal autorizado al acceso a esa información durante las auditorías e inspecciones o en caso de evento adverso grave inesperado.

Capítulo VI. Selección de los pacientes

Fuente o definición de la población a partir de la cual se evalúan los pacientes para ser incluidos en el ensayo clínico. Se definen los criterios diagnósticos que confirman la presencia de la enfermedad o condición que se estudia. Si estos criterios son la combinación de resultados de exámenes clínicos, imagenológicos, de laboratorio, otros (cirugía, endoscopia, laparoscopia, biopsia) se pueden describir, en caso necesario, en un anexo al protocolo que será referido en el texto del protocolo con la numeración correspondiente según el orden de aparición en el documento.

Se enumeran las características o criterios de selección que enmarcan los pacientes que pueden entrar al estudio. Estos son criterios generales que deben cumplirse para poder incorporar el paciente al ensayo clínico. Además, se especifica la conformidad de participación, como criterio obligatorio, por medio de la firma del modelo de consentimiento informado.

Estos delimitan un subconjunto de la población definida por los criterios de inclusión pero que excluyen a aquéllos en los que por sus características particulares el producto en estudio puede alterar su salud. Los criterios de exclusión contribuyen a forzar mayor homogeneidad en los pacientes estudiados.

Se detallan las razones que pueden conllevar a la interrupción de la administración del fármaco o del estudio, estas pueden ser: abandono voluntario del paciente, aparición de algún criterio de exclusión, eventos adversos de gravedad que imposibiliten o limiten la reexposición al tratamiento, deterioro del estado general del sujeto, fallecimiento, negativa a cumplimentar alguna prueba establecida en el protocolo, interrupción del tratamiento por un periodo de tiempo específico, empeoramiento o ausencia de mejoría por un periodo de tiempo específico, decisión del promotor de finalizar el estudio, y otros.

Capítulo VII. Tratamiento

Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento y descripción de los procedimientos para su monitoreo. Se definen lo más claro posible (opcionalmente, con ayuda de tablas o representaciones gráficas) el esquema de tratamiento para cada grupo (si hay más de uno), dosis, vía de administración, frecuencia de las dosis o intervalo entre cada una, procedimientos para la administración, periodo de lavado si procede, y duración total del tratamiento, así como las modificaciones permitidas, periodos de ventana para cada uno de los tratamientos, si está previsto, cambios de dosis o periodo de tratamiento por mejoría, por evento adverso o empeoramiento de una enfermedad.

En la forma de presentación de los productos, composición y conservación se especifican los nombres genéricos y comerciales de los productos a utilizar. Se describe la composición de estos, ya sea el medicamento en estudio o el control (terapia alternativa o placebo), así como la función de cada uno de los componentes en la formulación. Se incluyen las especificaciones de envase, etiquetado, embalaje y almacenamiento; las medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos y los procedimientos para el suministro y dispensación a los participantes en el ensayo. Se describe también la forma en que se dispondrá de los productos no utilizados (destrucción, devolución, utilización en otros pacientes, entre otros).

Se justifica la dosis empleada para el producto en estudio y la frecuencia de administración a partir de la experiencia preclínica o clínica con el producto en estudio.

Se describe el procedimiento para la generación de la lista aleatoria y para la asignación de los pacientes a los tratamientos con las correspondientes especificaciones en caso de estratificación. Se especifican las instrucciones a seguir en caso de que solo sea necesario informar la inclusión de pacientes. En ambas situaciones se identifican a los responsables de cada tarea y los datos de localización para su contacto. Además, se hace referencia a los mecanismos para reducir la predictibilidad de la asignación por los investigadores.

En ensayos clínicos a simple, doble o triple ciego se describen los procedimientos empleados para lograr el enmascaramiento de los productos y para la codificación de los tratamientos, así como las medidas tomadas para impedir la pérdida del cegamiento y evitar los posibles sesgos. En los ensayos a doble y triple ciego, debe quedar documentado bajo qué circunstancias se procederá a la decodificación, (accidentes, situaciones de emergencia, eventos adversos graves en los que la decisión de continuar el tratamiento depende de conocer el mismo o su esquema en particular), así como los procedimientos para la apertura y acceso a los códigos de los tratamientos porque sea necesario conocer el tratamiento recibido para tomar las medidas pertinentes y los responsables de ejecutar estas acciones.

Se especifican los medicamentos o tratamientos que pueden o no ser administrados al paciente durante el ensayo clínico. Se deja establecido que en cualquiera que sea la medicación concomitante, los detalles de su administración, dosis, vías y duración, deben ser registrados en la historia clínica del paciente y en el "Modelo de tratamiento concomitante" en el "Cuaderno de recogida de datos".

Capítulo VIII. Eventos adversos

Se describen los eventos adversos que se espera puedan ocurrir en el transcurso del ensayo, así como las categorías que se utilizarán para reportar su intensidad, seriedad, relación de causalidad, gravedad y actitud ante el fármaco, así como las condiciones bajo las cuales se permite la interrupción parcial o definitiva del tratamiento y momentos en que se registrarán estos. Se proporcionan instrucciones para el llenado del módulo de "Reporte de eventos adversos" del "Cuaderno de recogida de datos".

Se especifican las instrucciones a tener en cuenta ante la aparición de eventos adversos, conducta clínica a seguir (interrupción temporal del tratamiento, disminución de la dosis) y tratamiento de cada evento.

Se detallan los procedimientos y plazos de tiempo, teniendo en cuenta las regulaciones establecidas para la notificación o reporte de eventos adversos, graves inesperados o no y con relación de causalidad. Se listan los nombres y teléfonos disponibles para establecer los contactos desde el promotor hasta la Agencia Reguladora.

Capítulo IX. Recolección y manejo de datos

En este capítulo se prepara una tabla en la que son relacionados, descritos y especificada la frecuencia de llenado de todos los modelos que se utilizan para registrar la información del ensayo: "Cuadernos de recogida de datos"

(detallando cada uno de sus modelos), "Modelo de consentimiento informado", "Registro de evaluados", "Registro del investigador" y otros. Se especifica si se utilizará cuadernos de recogida de datos electrónico o en papel.

En un anexo del protocolo se describen las instrucciones generales para el completamiento de todos los modelos de registro de información del ensayo clínico. Si fuera necesario, se dan instrucciones más específicas en el "Manual de instrucciones al investigador".

En el caso que el manejo de datos se efectúe por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos de Cuba, esta actividad se realiza de acuerdo con lo descrito en los "Procedimientos normalizados de trabajo" de ese departamento. En caso contrario se refiere qué institución lo llevará a cabo. Si se planifica alguna actividad de manejo de datos no descrita en los "Procedimientos normalizados de trabajo" son referidas en este capítulo. El cuaderno de recogida de datos se muestra en un anexo del protocolo.

En el anexo al protocolo del ensayo clínico se detallan los métodos previstos para el archivo de la documentación del ensayo: archivo de la documentación e información generada (incluyendo la electrónica) en el sitio de la investigación, en el centro de investigación por contrato (CRO), si lo utiliza. En el caso de Cuba, corresponde con el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y en el centro promotor, así como las condiciones para el almacenamiento y el acceso a los mismos, especificando el tiempo que deben conservarse.

Capítulo X. Estadística

El número de pacientes que se propone incluir en el ensayo será justificado estadísticamente y de acuerdo con el "Procedimientos normalizados de trabajo" para la determinación del tamaño de muestra. En el caso que el número de pacientes a incluir esté determinado por alguna razón que impida su justificación estadística o tamaño de muestra fijo (disponibilidad del producto), se explica en este capítulo.

Se proporciona una descripción resumida del "Plan de análisis estadístico" propuesto para el ensayo (véase capítulo 17). Se incluye en el resumen la hipótesis previa de respuesta si existe, y los análisis previstos para evaluar su cumplimiento. El "Plan de análisis estadístico" completo que se confecciona según lo establecido en el "Procedimientos normalizados de trabajo" relacionado se expone completo en un anexo al protocolo. Si es de interés, en caso de ensayos clínicos a ciegas, se proporcionan instrucciones para mantener el enmascaramiento durante el análisis estadístico, así como orientaciones para la apertura de los códigos una vez concluido el procesamiento estadístico.

Capítulo XI. Aseguramiento de la calidad

Las instrucciones y consideraciones prácticas previstas para el programa de monitoreo y de auditorías se detallan en un anexo al protocolo. En este se especificará la frecuencia de realización de visitas de control de la calidad, las actividades que preceden el inicio del ensayo, tales como, talleres de unificación de criterios, entrenamientos previstos, y otras. Se señalará la frecuencia de auditorías y si estas serán un proceso independiente del promotor.

Capítulo XII. Confidencialidad

Se detallan las instrucciones necesarias para mantener la confidencialidad de toda la información generada en el ensayo, así como los requisitos para la presentación de publicaciones y trabajos científicos relacionados con los resultados del ensayo.

Capítulo XIII. Referencias bibliográficas

Debe contener el listado de la bibliografía consultada para la elaboración del protocolo del ensayo y se relacionan según el orden de aparición en el texto de acuerdo con las normas de Vancouver en la versión más reciente anterior a la fecha de redacción del protocolo.

Capítulo XIV. Calendario general

Se resume en una tabla cronológica las actividades fundamentales planificadas para cada etapa del ensayo clínico, de forma tal que proporcione un perfil completo del plan del estudio. La información a describir incluye los eventos correspondientes a las etapas de planificación del estudio y elaboración del protocolo, preparación de la ejecución, ejecución, manejo de datos y procesamiento estadístico de la información e informe final del ensayo.

Capítulo XV. Anexos

Se incluyen como anexos la información que se lista a continuación y pueden añadirse otros cuando se considere necesario para la mejor comprensión del ensayo clínico:

- Anexo 1: Listado de investigadores en las instituciones participantes.
- Anexo 2: Comité de Ética para la Investigación.
- Anexo 3: Modelo de consentimiento informado. Versión 00.
- Anexo 4. Registro de entrega de copia de consentimiento informado al paciente.
- Anexo 5. Reporte expedito de eventos adversos.

- Anexo 6. Consideraciones prácticas.
- Anexo 7. Deberes y responsabilidades de los diferentes integrantes.
- Anexo 8. Aseguramiento y aspectos legales.
- Anexo 9. Coordinaciones de actividades previas al inicio del ensayo.
- Anexo10. Actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo, interrupciones o abandonos temporales del tratamiento.
- Anexo 11. Autorización y aprobaciones del ensayo.
- Anexo 12. Registro de pacientes incluidos y no incluidos.
- Anexo 13. Registro del investigador.
- Anexo 14 Registro de pacientes que interrumpen.
- Anexo 15. Registro de visitas de monitoreo.
- Anexo 16. Cronograma de seguimiento de los pacientes.
- Anexo 17. Reglas para el llenado y corrección de los cuadernos de recogida de datos.
- Anexo 18. Plan de análisis estadístico.
- Anexo 19. Cuaderno de recogida de datos.

Consideraciones finales del tema

Las partes más difíciles de escribir en un protocolo son:

- Formular y desarrollar una pregunta importante y viable.
- Estar seguros que los recursos (fondos, pacientes y tiempo) están disponibles para cumplir los objetivos.

Estos aspectos de la investigación clínica no son tratados aquí. Sin embargo, dada una pregunta importante y los recursos para responderla, el desarrollo del protocolo de investigación es el paso crucial en la planificación de un ensayo clínico.

Capítulo 10. Informe final de un ensayo clínico

María Acelia Marrero Miragaya
Pedro López Saura[†]

El informe final de un ensayo clínico constituye una descripción escrita de la investigación realizada. Contiene las consideraciones estadísticas y clínicas de los resultados obtenidos presentadas en forma de tablas, gráficos e integrados en un solo documento. Es la fase final del experimento. Es el proceso de discernir el significado o la significación clínica o la explicación de los datos que se han evaluado. El investigador está en posición de conocer la calidad de estos y sus limitaciones, mejor que cualquier otra persona, y tiene, por tanto, la responsabilidad de presentarlos en forma clara y concisa, junto con cualquier asunto que influya en su interpretación.

Este proceso ocurre después que el ensayo se ha completado y los datos se han analizado estadísticamente. El análisis es estadístico y la interpretación es clínica. Generalmente la interpretación de los resultados de un ensayo da lugar a otro ensayo. Debe utilizarse una guía estandarizada y la redacción debe hacerse impersonal y en pasado.

Un informe sobre un ensayo clínico es un documento, generalmente muy largo, que proporciona muchos detalles sobre los métodos y resultados de la investigación. Es un documento científico que aborda la eficacia y la seguridad, no una herramienta de ventas o marketing, su contenido es similar al de un artículo académico revisado por pares (National Research Council. Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials, 2010). Los resultados de los ensayos generalmente se informan como artículo académico más breve, pero las fallas metodológicas a menudo se ocultan en este tipo de documento (ICH, 1996a).

La Conferencia Internacional de Armonización en 1995 publicó una guía tripartita armonizada sobre el formato y el contenido de un informe de estudio para que sea aceptable en las tres regiones participantes. Los requisitos previos y el contenido recomendado para elaborar un informe conforme a las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización son los descritos por Caldwell (Caldwell, 2010). En la agenda a las directrices de la Conferencia del 9 de noviembre de 2016, se agregaron Canadá y Suiza a los países que aceptarían la norma unificada y consideraron los siguientes principios en la confección de los reportes: el análisis, la interpretación y la extrapolación de los datos son tres procesos separados.

Uno de los problemas más importantes en el análisis de un ensayo clínico es la ocurrencia de la deserción. Según la Declaración de Helsinki los pacientes en ensayos clínicos deben participar de forma totalmente voluntaria y deben tener derecho a abandonar el ensayo en cualquier momento. Este imperativo ético hace que los datos faltantes sean un problema inevitable en este tipo de investigación y requiere métodos de análisis apropiados para tenerlos en cuenta.

Los pacientes a menudo abandonan el estudio porque encuentran que un tratamiento no parece funcionar para ellos o porque causa efectos secundarios dañinos. Los datos faltantes a menudo se correlacionan con la eficacia o seguridad del tratamiento. Este tipo de sesgo de selección hace que una evaluación confiable de los resultados de un ensayo clínico sea particularmente difícil.

El no incluir a todos los participantes en el análisis puede sesgar los resultados del estudio. Sin embargo, la mayoría de los ensayos no proporcionan datos perfectos. Se pueden producir "violaciones de protocolo", como cuando los pacientes no reciben la intervención completa o la intervención correcta o si se asigna al azar a algunos pacientes no elegibles por error. A pesar del hecho que la mayoría de los ensayos clínicos están cuidadosamente planificados, pueden ocurrir muchos problemas durante la realización del estudio:

- Los pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión o exclusión para ser incluidos.
- Un paciente se asigna al azar al tratamiento A, pero se trata con el tratamiento B.
- Algunos pacientes abandonan el estudio.
- Algunos pacientes no cumplen, es decir, no toman sus medicamentos según las instrucciones, y así sucesivamente.

Por eso la acción del monitoreo al estudio es relevante en los resultados obtenidos para el procesamiento de los datos clínicos.

Elementos que deben tenerse en cuenta en la elaboración de un informe final de ensayo clínico

Participantes y objetivos en la interpretación de los datos clínicos

En este reporte final del estudio deben participar los investigadores, promotores y otras personas que evalúan los datos desde distintos puntos de vista: del producto, el interés científico o el interés asistencial.

Los objetivos de la interpretación de los datos clínicos son:

- Establecer la significación más relevante para el ensayo clínico en su conjunto.
- Relacionar los resultados con los objetivos originales de la investigación.

- Comparar los datos del estudio con los obtenidos en otros ensayos.
- Objetivos adicionales:
  - Establecer nuevas hipótesis de trabajo para ensayos futuros.
  - Extrapolar los datos a pacientes, ambientes o tipos de tratamiento particulares.
  - Brindar información sobre las características de la enfermedad en sí.
- En general: mejorar la práctica médica.

Forma de interpretar los datos en 10 pasos

1. Comparar los grupos de tratamiento en cuanto a los factores demográficos y pronósticos. Si hay diferencias deben ser analizadas cuidadosamente, pues pueden invalidar todos los datos. Indica deficiencias en la aleatorización.
2. Evaluar si los datos confirman o niegan el objetivo principal del ensayo.
3. Evaluar si los datos confirman o niegan los objetivos secundarios.
4. Considerar todos los factores específicos que pueden haber influenciado o sesgado los datos y la interpretación alcanzada.
5. Discutir la interpretación con un bioestadístico y con otros colegas para determinar si hay que hacer análisis adicionales o análisis de subgrupos.
6. Adoptar la posición autocrítica desde el punto de vista científico y criticar la interpretación alcanzada por uno mismo. Evaluar cada crítica y determinar cómo puede ser planteada y refutada.
7. Comparar los resultados e interpretaciones con los datos obtenidos con los tratamientos convencionales, obtenidos de la literatura o del mismo ensayo clínico.
8. Discutir los resultados con otros y conocer su reacción y opinión.
9. Extrapolar la interpretación a muchas otras poblaciones de pacientes, médicos, lugares, niveles de organización y evaluar si son apropiadas.
10. Desarrollar hipótesis o planes para evaluar nuevas interrogantes o modelos en ensayos futuros.

Estilos de interpretación y sus causas

En la tabla 10.1 se presentan los estilos en el que se puede asignar un significado comprensible a los datos cuantitativos o cualitativos del estudio y las causas que los ocasiona.

Aspectos de la interpretación de los datos

Existen tres elementos importantes que deben tenerse presente en la interpretación de los datos:

- Significación estadística: es una premisa, pero no necesariamente da información sobre si los datos son relevantes desde el punto de vista clínico. Esto se evalúa separadamente, por lo general, por otra persona, aunque pudiera ser el mismo que hace el análisis estadístico.
- Significación clínica: los criterios para evaluarla se establecen preferentemente antes de comenzar el ensayo. Esto se hace respondiendo a la pregunta: ¿Cuán grande tiene que ser una respuesta en el parámetro más importante que se mide, para convencer a los médicos a usar o no usar el medicamento o intervención en cuestión en el tratamiento de sus pacientes? (balance beneficio-riesgo).
- Relevancia para la práctica médica: quiere decir: ¿Cuáles son las implicaciones de los datos obtenidos para

Tabla 10.1. Estilos de interpretación y sus causas

Sobreinterpretación	**Subinterpretación**
Interpretación más allá de las conclusiones apoyadas por los datos:	Interpretación incompleta sin describir completamente la importancia clínica de los datos:
– Entusiasmo desmedido – Falta de experiencia en llegar a un balance razonable de hasta dónde los datos apoyan la interpretación – Interés velado en apoyar una hipótesis, punto de vista personal o negocio – Deseo de usar los datos para apoyar una idea dada – Deseo de obtener reconocimiento personal – Deseo de obtener subvenciones sin fines de lucro o apoyo continuo	– Falta de experiencia en llegar a un balance razonable de hasta dónde los datos apoyan la interpretación – Excesivo cuidado por parte investigadores que requieren más datos que otros clínicos antes de llegar a una conclusión – Creencia errónea que la credibilidad científica y la reputación aumentan con una interpretación conservadora de los datos – Interés velado en no interpretar los datos bajo una línea que el investigador quiere evitar
Interpretación conservadora:	Interpretación personal:
– No hay extrapolación de los datos fuera del límite estricto en que se hizo el ensayo. Es la subinterpr-+etación intencionada	– No se refiere a modelos previos o hipótesis – Original. Requiere innovación y creatividad

el tratamiento de otros pacientes? Es el proceso de extrapolación a nuevas situaciones, nuevos pacientes y nuevas condiciones (pacientes, médicos, lugares, tiempos, niveles de interpretación).

En la tabla 10.2 se relacionan la significación estadística y la relevancia clínica y se argumenta como se debe interpretar cuando ambas coinciden o no.

Diferencias en la interpretación de la significación clínica según quien la realiza

Para los investigadores y médicos asistenciales:
- Juzgan la capacidad del tratamiento en mejorar o curar a sus pacientes.
- Les proporciona publicaciones, créditos, premios, entre otros.

Para los pacientes:
- Juzgan como el tratamiento modifica su síntoma particular y su calidad de vida, modificación de factores de riesgo, prevención de problemas futuros. Se basa en su experiencia particular.

Para las compañías farmacéuticas:
- Juzgan si el efecto es suficiente para que:
  - Las autoridades aprueben su medicamento.
  - Los comités de los formularios nacionales de medicamentos avalen su uso o sean incluido en el cuadro básico de medicamentos.
  - Los médicos se convencen en prescribirlo.

Para las autoridades reguladoras:
- Juzgan cómo el medicamento en cuestión afecta la salud del país.
- Consideran la relación beneficio-riesgo y los comparan con terapias alternativas. Cada nuevo medicamento tiene que saltar una barrera mayor, impuesta por el tratamiento aceptado anterior.
- Consideran aspectos de seguridad y económicos.

Niveles de evaluación de la significación clínica

Los niveles de evaluación para que los estudios clínicos tengan potencialmente un significado clínico dependen de la repercusión sobre el curso del problema o enfermedad tratados, sea relevante para un paciente dado o para un conjunto de pacientes, por lo que se analizan para:
- Un paciente que recibe un medicamento.
- Algunos o todos los pacientes en un ensayo clínico determinado.
- Algunos o todos los pacientes que reciben el medicamento en todos los ensayos clínicos efectuados y en la práctica médica habitual.
- Algunos de los pacientes que recibieron el medicamento en el pasado.

Tabla 10.2. Relación entre la significación clínica y estadística

		Significación clínica	
		No	**Sí**
Significación estadística	**Sí**	– El ensayo confirma los objetivos – Puede haber falso positivo	Es frecuente, puede suceder porque: – Cambia un signo vital en pequeña magnitud y tamaño de muestra (N) es grande – Cambio pequeño pero significativo por variabilidad pequeña – El parámetro de eficacia cambia en algunos tiempos, pero no consistentemente – Se desarrolla tolerancia al medicamento – La población estudiada atípica – Los parámetros evaluados no son los más importantes – Algunos resultados son falsos
	No	– Tratamiento para enfermedad intratable anteriormente – El tamaño de muestra (N) fue pequeña – No se midió el parámetro adecuado, pero se encontró efecto clínico – No se usaron las pruebas estadísticas adecuadas, pero hubo un efecto clínico – Alguno de los resultados son falsos	– No hay efecto clínico importante – Algunos de los resultados puede ser falso

– Algunos o todos los pacientes con la enfermedad en cuestión y que son posibles candidatos a recibir el medicamento en el futuro.

Significación clínica y relevancia para la práctica médica

La repercusión de los resultados del ensayo clínico en la práctica médica está en función de la magnitud de estos. El hallazgo de una significación estadística no implica necesariamente significación clínica.

Se expresan las razones más frecuentes de la repercusión o no de los resultados de un ensayo en la práctica clínica:

– Los resultados del ensayo clínico tienen más posibilidades de repercutir en la práctica médica si:
  - El tratamiento es racional médica y científicamente.
  - Hay una relación dosis-respuesta para los parámetros más relevantes.
  - La respuesta es clínicamente importante en magnitud.
  - El efecto es amplio en la población de pacientes y no solo en un subgrupo.
  - El ensayo apoya resultados previos.
– Los resultados del ensayo clínico tienen pocas posibilidades de influir en la práctica médica si:
  - El resultado principal fue una asociación inesperada en un subgrupo de pacientes.
  - Hay evidencias de "pesca" de datos.
  - Los resultados no son parte de los objetivos del ensayo.
  - Los resultados van en contra de la práctica médica convencional.

Factores que afectan la relevancia de los resultados del ensayo clínico para la práctica médica

– Disponibilidad de terapia alternativa.
– Ajustes de la terapia alternativa existente.
– Posibilidad de los datos a ser extrapolados a situaciones nuevas.
– Otros: precio, conveniencia y reacciones adversas.

Razones por las que los médicos pueden no hacer caso de los resultados de los ensayos clínicos para modificar su práctica habitual

– No conocen en su totalidad el significado y la importancia de los datos. Los resultados no se han publicado o discutido públicamente en forma y lugares adecuados.
– Los resultados son muy complejos y no están expresados en forma clara para los médicos que leen los informes.
– Los resultados no son lo suficientemente consistentes en todos los parámetros de eficacia o en todos los subgrupos de pacientes.
– Los pacientes que atiende el médico pueden diferir en una forma u otra de los que fueron incluidos en el estudio.
– Los ensayos clínicos se hicieron en otros países, con pacientes diferentes, por investigadores de otra especialidad médica.
– El médico no acepta los resultados porque están contra sus preferencias y experiencias particulares.
– El tratamiento es muy nuevo y el médico prefiere esperar que lo usen otros primero o que se lo expliquen mejor los representantes de la casa farmacéutica.
– El médico es resistente a cambiar sus hábitos y métodos de tratar pacientes. La medicina no contrarresta inconvenientes que él considera importantes.
– Puede haber otros inconvenientes del tratamiento (costo, reacciones adversas y duración del tratamiento).

Componentes de la respuesta clínica

– Progresión natural de la enfermedad.
– Factores no médicos.
– Medicación concomitante.
– Otros tratamientos no medicamentosos.
– Efecto placebo.
– Efecto biológico del medicamento que se ensaya.

El resultado del paciente es la suma de todos estos factores y sus interacciones.

Fuentes de variabilidad clínica

El buen diseño del ensayo tiende a homogeneizar las fuentes de variabilidad clínica y permite evaluar su importancia en cada caso. Se debe prever las posibles fuentes de variabilidad en cada ensayo particular, cada uno de ellos es una familia de factores:

– Características del diseño del ensayo.
– Características de los pacientes.
– Características de la enfermedad o problema a evaluar.
– Características del medicamento o intervención a evaluar.
– Características del investigador y su equipo.
– Características del medio en el que se realiza el ensayo.
– Características de la conducción de ensayo.
– Factores estadísticos.
– Características de las pruebas y medidas que se usen.
– Características de la presentación e informe de los datos.
– Errores que se hayan cometido accidentalmente o a propósito antes, durante o después del ensayo.
– Factores desconocidos.

Informes parciales o finales de un ensayo clínico

Todos los informes que se elaboren, ya sean parciales, para reportar los resultados de un ensayo que se decide finalizar antes de lo previsto o de un ensayo concluido, deben ser confeccionados para la presentación y revisión por cualquier agencia reguladora. Muchas compañías farmacéuticas no tienen una guía concebida para esto. A las guías a menudo se les da un segundo plano en prioridad, junto con los procedimientos normalizados de trabajo y otros documentos de soporte de infraestructura.

La Conferencia Internacional de Armonización recomienda que los editores de estos informes se adhieran a las pautas en la versión actual de los "Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas". Este recurso es la guía de estilo de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM) para dar formato a las referencias.

La experiencia cubana, a través del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, cumple con un algoritmo de trabajo que debe seguir el informe realizado una vez elaborado. La primera versión es sometida a la aprobación del Consejo Científico de este centro y posteriormente a la discusión en un taller donde participan todos los investigadores del ensayo. La segunda versión, posterior a las modificaciones, según las recomendaciones del Consejo Científico se entrega al promotor (Fig. 10.1).

El informe final es elaborado por el Jefe de Sección o Gerente de Proyectos, y el Asistente de Investigación Clínica, el Investigador Principal y el representante del promotor, con la participación del Responsable de Análisis Estadístico y del Responsable de Manejo de Datos.

Se obtiene una versión final del informe y versiones revisadas y corregidas durante los procesos de revisión. La versión final debe ser archivada en la carpeta principal del ensayo y en la del investigador clínico en cada sitio. Para su redacción es necesario tener todos los datos recopilados durante el transcurso de la investigación y contar con una guía según las Buenas Prácticas Clínicas.

Guía para la elaboración del informe final del ensayo clínico

Página de presentación

Deberá contener la siguiente información:

- Título.
- Nombre del producto de investigación.
- Indicación.
- Descripción breve del diseño (una o dos oraciones).
- Nombre del patrocinador.
- Identificación del protocolo.
- Fase de desarrollo.
- Fecha de inicio (inclusión del primer paciente).
- Fecha de terminación (completamiento del último paciente).
- Nombre y afiliación del investigador principal.
- Nombre de la persona que representa al patrocinador.
- Declaración de que el estudio se hizo según los principios de la Buenas Prácticas Clínicas.
- Fecha del informe.

Sinopsis

Se detalla sintéticamente todo el contenido del informe de investigación, planteando las ideas centrales y el perfil del escrito, es decir, reducir a términos breves y precisos la idea central de la investigación realizada. Debe incluir la justificación, objetivo general, principales resultados y conclusiones. Su extensión varía de las 150 hasta las 250 palabras como máximo.

Tabla de contenido

Es un listado de las partes estructurales del informe final, se coloca después de la portada y antes de la introducción. Incluye los capítulos y subcapítulos, temas y subtemas que son y forman parte de la totalidad de la investigación.

Lista de abreviaturas y definición de términos

Es un listado de el significado de las abreviaturas utilizadas y las definiciones de términos de difícil comprensión.

Ética

- Comité Ético para la Investigación: se confirma que el protocolo y todas sus modificaciones fueron revisados por los comités éticos para la investigación en el transcurso de la ejecución.
- Conducción ética del estudio: se confirma que el estudio fue realizado bajo los principios éticos regidos por la Declaración de Helsinski.
- Información del paciente y consentimiento: se describen todos los procedimientos utilizados para la obtención del consentimiento informado, se especifica el momento de la obtención en relación con la inclusión. Se anexa el modelo de consentimiento utilizado y sus modificaciones en el ensayo.

Investigadores y estructura administrativa

En este acápite se reflejan los nombres de todos los investigadores que participaron con su especialidad e institución y las tareas que se realizaron en el ensayo.

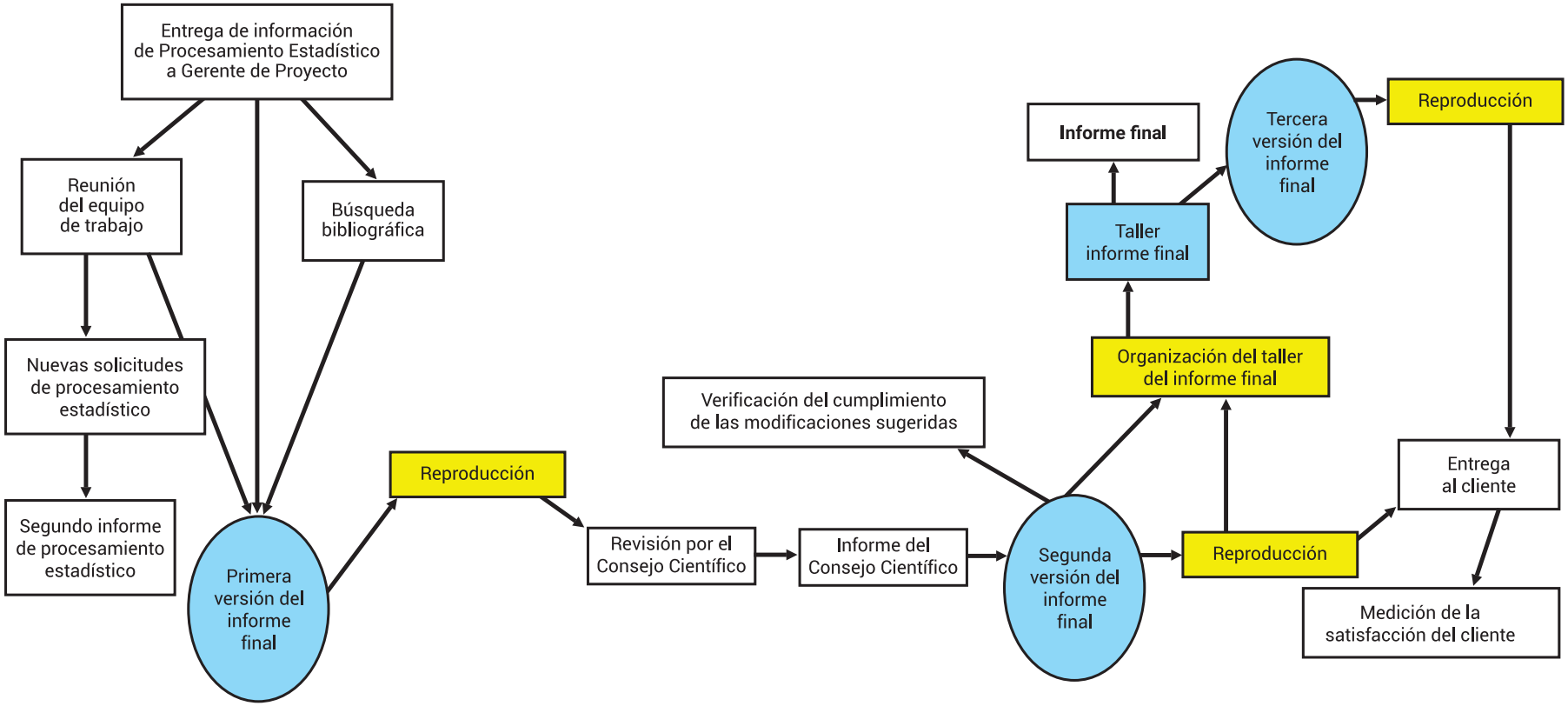


Fig. 10.1. Mapa de procesos del Departamento de Ensayos Clínicos del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Etapa de confección del informe de resultados parcial o final.

Introducción

Es la comunicación inicial que permite (sin necesidad de explicar) penetrar a detalles incentivadores, creando un ambiente de familiaridad y confianza entre el autor del escrito y la persona lectora. Además de ser incentivadora, la introducción presenta el tema de investigación, los propósitos esenciales y datos generales del contenido estructural del escrito, es decir, una breve descripción, donde se menciona el tema de investigación y los objetivos. Se describe el estudio e incluye una breve reseña bibliográfica, la explicación del marco conceptual, las hipótesis y la justificación. No se presentan resultados ni definiciones y debe ser clara y concreta.

Objetivos

Se especifican los objetivos planteados en el protocolo, tanto generales como específicos, así como la hipótesis elaborada a ser demostrada o no en el estudio. Si se hubiesen producido cambios durante la ejecución del estudio deben ser descritos. Se especifica la fecha, las razones de los cambios y el procedimiento utilizado.

Plan de la investigación

- Diseño del estudio y descripción general.
- Discusión del diseño incluyendo la selección de los controles.
- Selección de la población de estudio.
- Criterios de inclusión.
- Criterios de exclusión.
- Eliminación de pacientes del tratamiento o evaluación.
- Tratamiento.
- Tratamientos administrados.
- Identidad de los productos de la investigación.
- Métodos para asignar los pacientes a los grupos de tratamiento.
- Selección de dosis del estudio.
- Selección y momentos de las dosis a cada paciente.
- Enmascaramiento.
- Terapia previa y concomitante.
- Cumplimiento del tratamiento.
- Cumplimiento del plan de la investigación.
- Variables de eficacia y seguridad.
- Mediciones de eficacia y seguridad y diagrama de flujo.
- Correlación adecuada de las mediciones.
- Variables de eficacia primarias.
- Mediciones de concentración de producto de investigación.
- Aseguramiento de la calidad de los datos.
- Métodos estadísticos planeados en el protocolo y determinación del tamaño de la muestra.
- Plan estadístico y analítico.
- Determinación del tamaño de la muestra.
- Cambios en la conducción del estudio o en los análisis planeados.

Pacientes del estudio

- Disposición de los pacientes.
- Diagrama de flujo (Fig. 10.2).
- Desviaciones del protocolo.

Evaluación de la eficacia

- Conjunto de datos analizados.
- Características demográficas y de base.
- Mediciones del cumplimiento del tratamiento.
- Resultados de eficacia y tabulación de los datos individuales de los pacientes.
- Análisis de eficacia, asuntos analíticos y estadísticos.
- Ajuste de covariables, manejo de los datos faltantes y abandonos, análisis interinos y monitoreo de datos.
- Estudios multicéntricos, comparaciones múltiples.
- Uso de subconjuntos de pacientes según eficacia.
- Estudios de controles activos para mostrar equivalencia, exámenes de subgrupos.
- Tabulación de los datos individuales de respuesta.
- Dosis y concentraciones de producto de investigación y relación con respuesta.
- Interacciones producto de investigación-medicamento y medicamento-enfermedad.
- Presentación de datos de pacientes.
- Conclusiones de la eficacia.

Evaluación de la seguridad

- Extensión de la exposición.
- Eventos adversos.
- Breve recuento de los eventos adversos.
- Presentación de los eventos adversos.
- Análisis de los eventos adversos.
- Listado de los eventos adversos por paciente.
- Muertes, otros eventos adversos graves o significativos.
- Listado de muertes otros eventos adversos graves o significativos. Descripción y análisis.
- Evaluación de datos del laboratorio clínico.
- Listado de las mediciones individuales de los pacientes y datos anormales.
- Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionados con la seguridad.
- Conclusiones sobre la seguridad.

Discusión y conclusiones generales

- Análisis sobre la marcha del ensayo. Si ocurrió según se planificó.
- Cumplimiento de la aleatorización.

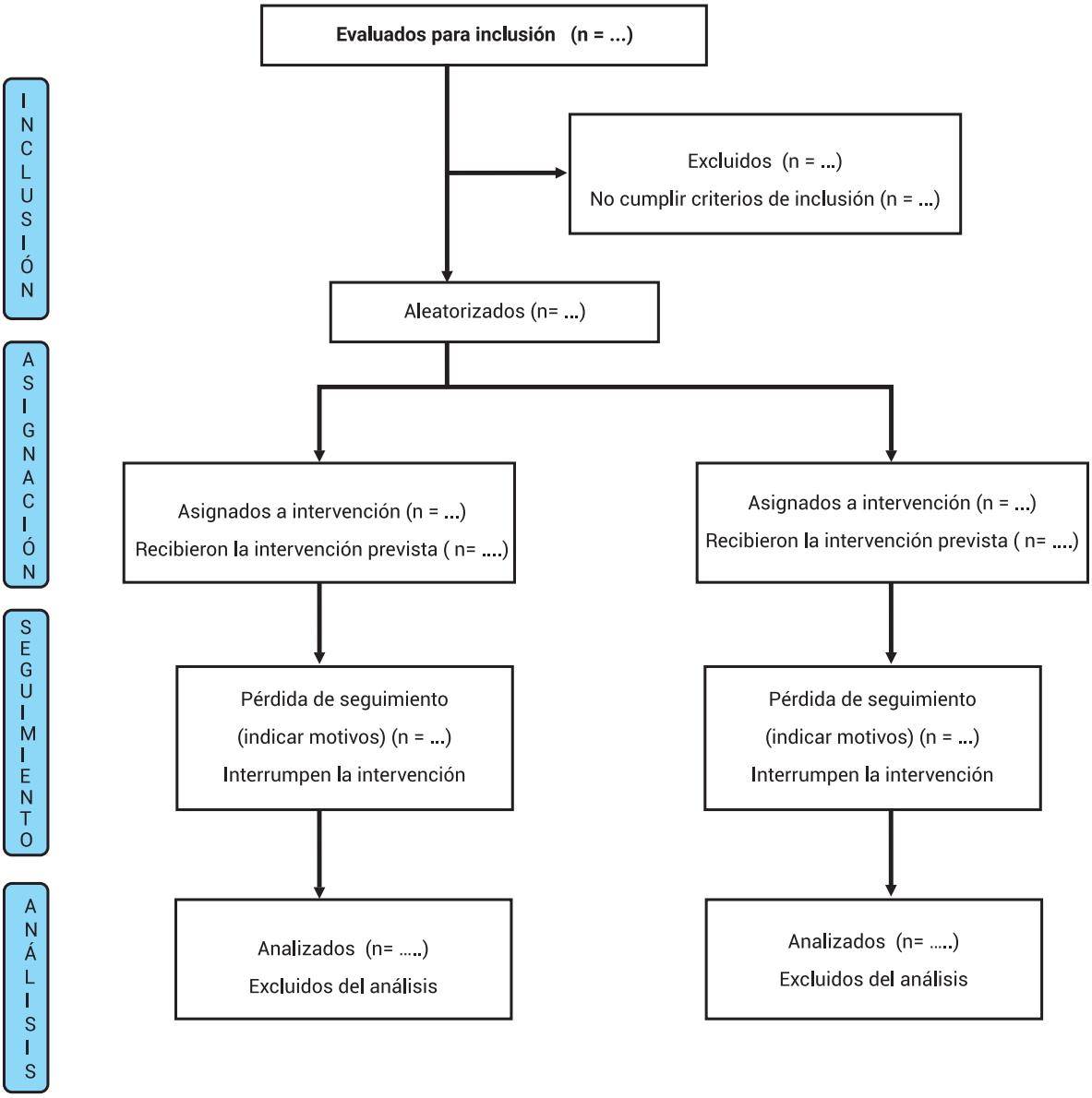


Fig. 10.2. Diagrama de flujo de participantes.

- Si se mantuvo a ciegas o el código fue revelado por algún efecto adverso u otra circunstancia.
- Cumplimiento de los pacientes.
- Recuento breve de los resultados sobre la eficacia y seguridad prestando atención a los hallazgos inesperados.
- Comparabilidad de los grupos. Debe analizar: datos de base, cumplimiento del tratamiento y del seguimiento y tratamientos concomitantes.
- Adecuación del diseño para probar las hipótesis planteadas.
- Variables de respuesta seleccionadas y métodos de medición usados.
- Dosis y esquema de tratamiento.
- Tamaño de la muestra.

Discusión y conclusiones generales

- Resultados sobre la eficacia:
  - Variable principal y otras variables.
- Resultados sobre la seguridad.
- Análisis sobre la validez interna de los resultados.
- Limitaciones de los resultados obtenidos:
  - Seguridad e incertidumbre estadística.
  - Balance riesgo-beneficio.
- Comparación de los resultados con los de otros estudios y del estado del conocimiento actual:
  - Consistencia de los resultados con los conocimientos de las ciencias básicas.
  - Resultados de estudios con intervenciones similares.

  - Resultados de estudios con otras intervenciones en poblaciones similares.
  - Explicación de las inconsistencias referidas en los acápites anteriores.
- Impacto de los resultados:
  - Análisis sobre la validez externa de los resultados.
  - Generalización a toda la población en estudio.
  - Generalización a toda la población.
  - Generalización de la intervención en condiciones diferentes a las del ensayo en pacientes ambulatorios si el ensayo fue con pacientes ingresados, en otras unidades de salud, con otras dosis del producto, con otros productos de estructura química o mecanismos de acción similares.
- Impacto médico y social de los resultados.
- Balance costo-beneficio.
- Vidas que se pueden salvar.
- Días de trabajo que pueden ganarse.

Conclusiones y recomendaciones

Se especifican detalladamente todas las conclusiones relativas a la eficacia y seguridad del producto considerando las variables principales y secundarias y los enfoques estadísticos resultantes del procesamiento de los datos.

Comentarios de la guía

De manera general esta guía recoge los criterios de selección de pacientes y ámbito y lugares en que se recogieron los datos, los detalles precisos de las intervenciones pretendidas para cada grupo, cómo y cuándo efectivamente se administraron.

El ensayo clínico controlado y aleatorizado, es el diseño que proporciona la mejor calidad y el menor sesgo, para medir la eficacia de una intervención. La confección de un informe final debe evaluar la validez interna, la adecuación metodológica de su diseño y desarrollo que garantice que los resultados no estén sesgados. Los tres aspectos esenciales para analizar la validez interna de un ensayo clínico son: clara definición de los objetivos, asignación aleatoria y seguimiento adecuado y análisis por intención de tratar.

Otros aspectos secundarios o adicionales incluyen: el diseño ciego, la similitud de las características basales de los grupos, y la igualdad de tratamiento de los distintos grupos (salvo en la intervención estudiada). La evaluación de la importancia clínica de los resultados de un ensayo clínico se determina a través de las medidas de magnitud del efecto: riesgo relativo, reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar; y de las medidas de precisión: intervalos de confianza. La aplicabilidad de los resultados, la exposición detallada de los datos clínicos relevantes y los beneficios y costes de la intervención definen la validez externa del reporte final del ensayo clínico.

Consideraciones finales

La información de este capítulo no pretende ser definitiva. Cada estudio clínico individual puede requerir datos que no se han mencionado y a la inversa, algunos estudios no requerirán algunos de los tipos de análisis o documentos que se han enumerado. Se recomienda consultar las pautas reglamentarias pertinentes para verificar los tipos de datos y documentos necesarios para preparar su informe según la fase del estudio y el desarrollo clínico del producto o equipo en investigación y que sea compatible con Conferencia Internacional de Armonización.

Bibliografía

Agencia Española del Medicamento (2015). Real Decreto Legislativo 1/2015. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Título III, artículo 58. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=-BOE-A-2015-8343

Agyeman, A. A. and Asenso, R. O. (2016). Therapeutic exploratory trials' in drug development. Are parallel group designs useful? *Clin Res Trials*. DOI: 10.15761/CRT.1000153

Asamblea Médica Mundial (2013). Declaration de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones en seres humano. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf

Bacallao Gallestey, J. (2015). La ética y el método: los dos pilares básicos en la conducción de un ensayo clínico. *Rev Haban Cienc Méd*,14(6)

Bacchieri, A., Cioppa, G. D. (2007). *Fundamentals of Clinical Research: Bridging Medicine, Statistics and Operations*. Milano: Springer-Verlag Italia.

Batra, S. and Howick, J. (2017). Empirical evidence against placebo controls. *J Med Ethics*, 43, 707-713. DOI: 10.1136/medethics-2016103970

Bauer, P. (1989). Multistage testing with adaptive designs (with Discussion). *Biometrie und Informatik in Medizin und Biologie*, 20, 130-148

Beecher, H. (1955). The Powerfull of placebo. *JAMA*, 159(17), 1602-1606. DOI: 10.1001/jama.1955.02960340022006

Bellón, J. M. (2014). Estudios epidemiológicos IV: ensayos clínicos. Disponible en: https://epidemiologiamolecular.com/estudios-epidemiologicos-ensayos-clinicos/

Bhatt, D. L. and Mehta, C. (2016). Adaptive Designs for Clinical Trials. *New England Journal of Medicine*, 375(1), 65-74. DOI:10.1056/nejmra1510061

Bradford Hill, S. A. (1897-1991). Publications. Disponible en: http://cf.ac.uk/insrv/resources/scolar/Sir %20Austin %20 Bradford %20Hill %20- %20Publications.pdf

Caldwell, S. (2010). Things Medical Writers Need for Clinical Study Reports (CSRs). Buenas Prácticas de Farmaindustria. Disponible en: https://biotechinkspots.com › medical-writing-how-to

CECMED (2007). Regulación 45-2007. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos. La Habana, Cuba.

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (2016). Procedimiento Normalizado de Trabajo. Elaboración de un protocolo de Ensayo Clínico. En: *Manual de Procedimientos Normalizados de Trabajo*. La Habana, Cuba.

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (2018). Procedimiento Normalizado de Trabajo. Elaboración de un informe final de Ensayo Clínico. En: *Manual de Procedimientos Normalizados de Trabajo*. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos Última versión. La Habana, Cuba.

Chang, M. and Chow, S. C., (2005). A Hybrid Bayesian Adaptive Design for Dose Response Trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15(4), 677–691. DOI: 10.1081/bip-200062288

Chow, S., C., Chang, M. and Pong, A. (2005). Statistical Consideration of Adaptive Methods in Clinical Development. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15(4), 575-591. DOI: 10.1081/bip-200062277

Colton T. (1974). *Statistic in Medicine*. Little Brown and Co.

Conferencia Internacional de Armonización (1996). Anexo B. Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Disponible en: http://www.uss.cl/wp-content/uploads/2014/12/15.-NORMAS-BUENAS-PRACTICAS-CLINICAS.pdf

Cuevas Pérez, O. L. Molina Gómez, A. M. y Fernández Ruiz, D. R. (2016). Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. *Medisur*, 14(1).

Cuevas Pérez, O. L., Molina Gómez, A. M., Fernández Ruiz, D. R. (2016). Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. *Medisur*, 14(1).

Dear R. (*2017).* Standard Care in Cancer Clinical Trials: An Analysis of Care Provided to Women in the Control Arms of Breast Cancer Clinical Trials. *J Natl Compr Canc Netw*, 15, 1131-1139. Disponible en: http://www.jnccn.org/content/15/9/1131.full.pdf+html

Díez Domingo, J., del Castillo Aguas, G. (2016). Hacer ensayos clínicos en Atención Primaria es posible. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización en Pediatría 2016*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0, pp. 275-281.

Documento de las Américas (2005). Buenas Prácticas Clínicas. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js18627es/

Dragalin, V. (2006). Adaptive Designs: Terminology and Classification. *Drug Information Journal*, 40(4), 425-435. DOI: 10.1177/216847900604000408

Ensign, L. G., Gehan, E. A., Kamen, D. S. and Thall, P. (1994). An optimal three-stage design for phase II clinical trials. *Stat Med*, 13, 1727-1736.

European Medicines Agency (2005). Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. Draft. EMA/CHMP/205/95 Rev.5 2. 2016

European Medicines Agency (2007). Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. London, EMEA/CHMP/SWP/294648/2007.

European Medicines Agency (2010). E9(R1) Statistical Principles for Clinical Trials. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM582738.pdf

European Medicines Agency (2015). Note for Guidance on the Inclusion of Appendices to Clinical Study Reports in Marketing Authorization Applications. London**,** EMA/485860/2015

Farmaindustria (2017). Proyecto Best. Investigación Clínica en Medicamentos. BDMetrics Datos y Análisis 23ª Publicación. Disponible en: https://www.medicamentos-innovadores.org/sites/default/files/medinnovadores/Español/Informe BEST/Informes semestrales/2017/Resultados BDMetrics 23ª publicación.pdf

FDA Guidance (2018): *Expansion Cohort* Trials Expected to Modernize Oncology Trials. Disponible en: https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/general-oncology/fda-guidance-expansion-cohort-trials-expected-to-modernize-oncology-trials/

Finnis, D., Kaptchuk, J., Miller, F. and Benedett, F. (2010). Efecto placebo: novedades biológicas, clínicas y éticas. *The Lancet*, 375, 686-695. Disponible en: https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=64780

Fleming, T. R., (1982). One sample multiple testing procedure foe phase II clinical trials. *Biometrics*, 38, 143-151.

Food and Drug Administration (2005). Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. FDA/CDER.

Food and Drug Administration (2010). Draft Guidance for Industry - Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics. Rockville, Maryland: The United State Food and Drug Administration.

Food and Drug Administration (2012). Guidance for Industry FDA: Submission of Abbreviated Reports and Synopses in Support of Marketing Applications.

Food and Drug Administration (2017). 22 case study were phase II and phase III trial had divergents results. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm535780.pdf

Fornos, I. (2019). Placebo. Enciclopedia de Bioderecho y Bioetica. Disponible en: https://enciclopedia-bioderecho.com/voces/251

Fox, Z. *et al.* (2006). Factorial design. In: Wang, D and Bakhai, A. (ed.). *Clinical Trials: A practical guide to design, analysis and reporting*. London: Remedica, pp. 101-112.

Freedman, L. M., Furberg, C. D. and Demets, D. (1998). *Fundamentals of clinical trials* 3rd ed. New York: Springer Verlag.

Freidlin, B. and Simon, R. (2005). Evaluation of Randomized Discontinuation Design. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22), 5094–5098. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.520.

Gehan, E. A. (1961). The determination of the number of patients required in a preliminary and follow-up trial of a new chemotherapy agent. *J Chron Dis,* 13, 346-353.

Guédé, D. *et al.* (2014). Bayesian adaptive designs in single ascending dose trials in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(2), 393-400. DOI: 10.1111/bcp.12344

Hackshaw, A. (2009). A *concise guide to clinical trial*. BMJ Books.

Hansen, A. R. *et al.* (2014). Phase 1 Trial Design: Is 3 3 the Best? *Cancer Control*, 21(3), 200-208. DOI: 10.1177/107327481402100304

Hansson, L., Lindholm, L. H., Niskanen, L., Lanke, J., Hedner, T., Niklason, A. *et al.* (1999). Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardio- vascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *The Lancet*, 353(9153), 611-616.

Hernández Rodríguez, A. I. (2015). Perfeccionamiento de los ensayos clínicos que conduce el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. (Tesina). Escuela Nacional de Salud Pública, La Habana.

Hernández Rodríguez, A. I. (2002). Fundamento de los ensayos clínicos. En: Morón, F. y Levy, M. *Farmacología General*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 45-51.

Hernández Rodríguez, A. I. (2016). Comportamiento del perfeccionamiento de la formación permanente de los recursos humanos de la red nacional coordinadora de ensayos clínicos en el periodo 1991- 2015. [Tesis de Maestría]. Universidad de Ciencias Médicas, La Habana.

Hernández Rodríguez, A. I. (2017). *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento*. La Habana: Editorial Ciencis Médicas.

Hirakawa, A., Asano, J., Sato, H. and Teramukai, S. (2018). Máster protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 12, 1-8. DOI: 10.1016/j.conctc.2018.08.009

Iasonos, A., Riedel, E. R. and Spriggs, D. R. (2008). Is the Continual Reassessment Method superior to the standard 3+3 dose escalation scheme? *J Clin Oncol*, 5(5), 465-577. DOI: 10.1177/1740774508096474

ICH (1996a). ICH Guideline E3. The Structure and Content of Clinical Study Reports. International Conference on Harmonization.

ICH (1996b). ICH Topic E 4. Dose Response Information to Support Drug Registration. International Conference on Harmonization.

ICH (1996c). ICH. General considerations for clinicals trials. International Conference on Harmonization. Suiza: IFPMA.

ICH (1997a). ICH E8. General considerations for clinical trials. International Conference on Harmonization.

ICH (1997b). ICH E9. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonization.

ICH (1998). ICH Guideline E9. Statistical Principles for Clinical Trials International Conference on Harmonization.

ICH (2000). ICH E10. Choice of control group and related issues in clinical trial. International Conference on Harmonization.

International Cancer Technology Transfer Fellowships (2009). Training in clinical trials in cancer. Geneva – Switzerland. Disponible en: http://www.uicc.org/fellowships/technology-transfer

International Conference on Harmonization (1995). ICH Topic E 2 A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.

Jones, B. and Kenward, M. G. (2003). *Design and analysis of cross-over trials*. Boca Raton, Fla: Chapman & Hall/CRC.

Karlberg, J. and Speers, M. (2010). Revisión de ensayos clínicos: una guía para el comité de ética. Disponible en: https://www.pfizer.com/sites/default/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_spanish.pdf

Kelly, P. J. *et al.* (2005). A Practical Comparison of Group-Sequential and Adaptive Designs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15(4), 719-738. DOI: 10.1081/bip-200062859

Kimmelman, J., Mogil, J. S. and Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol*, 12(5), e1001863.DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001863

Kramar, A., Potvin, D., and Hill, C. (1996). Multistage designs for phase II clinical trials: statistical issues in cancer research. *British Journal of Cancer*, 74(8), 1317-1320. DOI: http://doi.org/10.1038/bjc.1996.537

Kummar, S., Doroshow, J., Giaccone, G. *et al.* (2009). Phase 0 CLinical Trials: Recommendations from the Task Force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies. *European Journal of Cancer*, 45(5), 741-746.

Laporte, J. R. (1996). *Principios básicos de la investigación clínica*. Madrid: Editorial Doyma.

Laporte, J. R. (1998). *Principios básicos de investigación clínica*. 2da. ed. Madrid: Ergon, Zeneca, Farma.

Lazcano Ponce, E., Salazar Martínez, E., Gutiérrez-Castrellón, P., Ángeles Llerenas, A., Hernández Garduño, A. y Viramontes, J. L. (2004.) Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=s0036-36342004000600012&script=sci_arttext 10 de enero 2015.

Le Tourneau, C., Jack Lee, J. and Siu, L. (2009). Dose escalation methods in Phase I Cancer Clinical trials. *J Natl Cancer Inst*, 101 (10), 708-720.

Lilienfeld, A. M. (1982). The Fielding H. Garrison Lecture: Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med*, 56 (1), 1-18.

LoRusso, P. M. (2009). Phase 0 clinical trials: an answer to drug development stagnation? *J Clin Oncol*, 27(16), 2586-2588. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.5798.

Mallick, U. *et al.* (2006). Cluster randomized trials. In: Wang, D. and Bakhai, A. (Eds.). *Clinical Trials: A practical guide to design, analysis and reporting*. London: Remedica, pp.141-151.

Mandrekar, S. J. and Sargent, D. J. (2011). All-Comers versus Enrichment Design Strategy in Phase II Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(4), 658-660. DOI: 10.1097/jto.0b013e31820e17cb

Martínez Nieto, C. (2010). *Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. Castilla-La Mancha: Astella Pharma S.A.

Martínez, J. A. (2017). La investigación clínica más allá de los ECA. *Boletín Fármaco: Etica, Derecho y Ensayo Clínico*, 20(4).

Montgomery, A. A., Peters, T. J. and Little, P. (2003). Design, analysis and presentation of factorial randomised controlled trials. *BMC Medical Research Methodology*, 3(1), 26. DOI: 10.1186/1471-2288-3-26

MSD Salud (2015). Proceso de investigación, desarrollo y aprobación de un fármaco. Merck Sharp and Dohme Corp. Disponible en: https://www.msdsalud.es/Assets/docs/dossier_msd/proceso-aprobacion-farmaco.pdf

National Research Council and Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials (2010). *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. Division of Behavioral and Social Sciences and Education, Committee on National Statistics, pp. 110-112.

NIH (2007). *Diccionario del instituto Nacional de Cáncer*. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario

Organización Mundial de la Salud (2008). Plataforma de registros internacionales de ensayos. Disponible en: http://www.who.int/ictrp/es/

Organización Panamericana de la Salud (2005). *Buenas Prácticas Clínicas: documento de las Américas*.

Pallmann, P. *et al.* (2018). Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Medicine*, 16(1). DOI: 10.1186/s12916-018-1017-7.

Peralta, M. R. *et al.* (2016). Metodología para los estudios clínicos de superioridad frente a los de equivalencia y estudios de no inferioridad. Una revisión aplicada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 54(3), 344-353.

Piantadosi, S. (2017). *Ensayos clínicos. Una nueva perspectiva metodológica*. California, Estados Unidos: John Wiley and Sons.

Pocock, S. J. (1983). *Clinical trials: A practical approach*. Chichester: John Wiley & Sons.

Pocock, S. J. (2004). *Clinical trials: A practical approach*. Chichester: John Wiley and Sons.

Proyecto Best (2017). *Investigación Clínica en Medicamentos. BDMetrics Datos y Análisis*. 23ª Publicación. Farmaindustria. Disponible en: https://www.medicamentos-innovadores.org/sites/default/files/medinnovadores/Español/Informe BEST/Informes semestrales/2017/Resultados BDMetrics 23ª publicación.pdf

Rendo, P. (2015). Desarrollo de nuevos medicamentos, de la experiencia clínica al mercado: una perspectiva desde la industria. *Hematología*,19, 179-182.

Renfro, L. A. and Sargent, D. J. (2017). Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Annals of Oncology*, 28, 34-43. DOI: 10.1093/annonc/mdw413

Riviere, M. K., Torneau, C. L., Dubois, F. and Zohar, S. (2015). Designs of Drug-combination phase I trials in oncology: A systematic review of literature. *Ann Oncol*, 24(4), 669-674.

Salud y Fármacos (2017). Tras la tragedia del ensayo de medicamentos en Francia, la Unión Europea emite nuevas reglas para proteger a los voluntarios que participan en estudios. Disponible en: http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov201704/28_tras/

Senn, S. (2002). *Cross-over Trials in Clinical Research*, Chichester: John Wiley & Sons.

Shah, E. and Pimentel, M. (2014). Placebo Effect in Clinical Trial Design for Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 20(2), 2093-0879. Disponible en: http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2014.20.2.163

Shapiro, A. and Sahpiro, E. (1997). *Teh Powerfull the placebo. From Ancient Priest to Modern Physician*. The Jhons Hopkings University Press. Disponible en: https://books.google.com.cu/books?id=ypA7PVahQkgC&pg=PT26&lpg=PT26&dq=Motherby %E2 %80 %99s+New+Medical+Dictionary&source=bl&ots=sElOr63KTc&sig=ACfU3U0LOd6PnZOZzEGyCx7MSgm55X-n2EQ&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjVjZb5iPvfAhUB26wKHXmhDLQQ6AEwDnoECAkQAQ#v=onepage&q=Motherby %E2 %80 %99s %20New %20Medical %20Dictionary&f=false

Simon, N. (2015). Adaptive enrichment designs: applications and challenges. *Clinical Investigation*, 5(4), 383-391. DOI: 10.4155/cli.15.9

Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L. *et al.* (1997). Accelerated titration design for phase I clinical trials in oncology. *J. Natl Cancer Inst,* 89(15), 1138-1147.

Spilker, B. (1991). *Guide to clinical trial*. New York: Raven Press.

Taixiang, W., Youping, L., Jing, L. and Guanjian, L. A. (2008). Milestone for Clinical Trials: Establishment of A Global Clinical Trial Registration System. Disponible en: http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/20150602144422.pdf

Tello Royloa, C. (2007). Lectura crítica de un ensayo clínico. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/lectura_critica_de_un_ensayo_clinico.pdf

Temple, R. (2010). Enrichment of Clinical Study Populations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(6), 774-778. DOI: 10.1038/clpt.2010.233

Tordera Baviera, M. y Poveda Andres, J. L. (2010). Investigación e investigación con medicamento. En: Martínez Nieto, C. *Ensayos Clínicos en España*. Castilla-La Mancha: Editorial Astella Pharma S.A., p. 23.

Turner, J. R. (2012). The Randomized Clinical Trial at the 50th Anniversary of the Kefauver-Harris Amendments. Quintiles, Durham, NC, USA. PMID: 23126358. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov › pubmed

Twombly, R. (2006). Slow Start to Phase 0 as Researchers Debate Value. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(12), 804-806. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djj249

Umesh Chandra Gupta, Sandeep Bhatia, Amit Garg, Amit Sharma, and Vaibhav Choudhary. (2011). Phase 0 clinical trials in oncology new drug development. Perspect Clin Res. 2(1): pp.13-22.

Walker, E. and Nowacki, A. (2011). Understanding Equivalence and Noninferiority *Testing. J Gen Intern Med*, 26(2), 192-196.

Wechsler, J. (2017). Los ensayos clínicos siguen con tasas bajas de éxito (Low success rates persist for clinical trials) Applied Clinical Trials. *Boletin Farmacos*, 19(3). Disponible en: http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/low-success-rates-persist-clinical-trials

SECCIÓN VI. ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Julián Rodríguez Álvarez
Coordinador

Capítulo 11. Ética de la investigación clínica

Julián Rodríguez Álvarez
María Amparo Pascual López
Isabel Cristina López Zayas
Alberto Inocente Hernández Rodríguez

Aspectos históricos

La investigación con seres humanos es tan antigua como la medicina. El experimento clásico con seres humanos siempre cumplió con tres condiciones:

- Marginación de los afectados.
- Falta de consentimiento.
- Ausencia de criterios objetivos de ponderación de riesgos y beneficios.

Muchos son los hechos históricos que dieron origen a regular la experimentación en seres humanos:

- Los experimentos médicos nazis (1945), asesinato de 324 sacerdotes católicos que fueron expuestos a la malaria durante unos experimentos médicos de los nazis en el campo de concentración de Dachau, Alemania.
- La publicación del Dr. Henry K. Beecher (1904-1976), distinguido anestesiólogo de Harvard, "Ética e investigación clínica", en el que denuncia 50 casos de abusos cometidos en investigaciones realizadas en varias universidades y centros de salud importantes de Estados Unidos, de esas investigaciones 22 fueron las más escandalosas.
- Abuso de los derechos de grupos vulnerables (1932-1972) Alabama, con el objetivo de estudiar la evolución de la sífilis a largo plazo, 400 pacientes afro-americanos, agricultores, pobres, sin estudios, se les informó que se realizaría un estudio de "mala sangre", a cambio de servicios médicos gratuitos, comida caliente los días de visita y seguro de 50 dólares para gastos en caso de muerte. En esta investigación se le realizaron punciones lumbares y no se les administró penicilina, no informándose a estas personas que ya desde 1941 existía la penicilina para el tratamiento de la enfermedad, ni se les suministró el tratamiento específico hasta 1972. Al momento del descubrimiento varios de ellos habían ya muerto de sífilis, 100 se habían muerto de complicaciones colaterales, al menos 40 viudas se habían infecto y 19 niños habían contraído la enfermedad al nacer.
- En el estudio de Willowbrook State Hospital (1963-1966) se inyectó virus de la hepatitis B a niños cautivos en una institución para débiles mentales, bajo coerción a sus padres de tener que retirarlos de la institución si no accedían. El objetivo era observar el desarrollo de esta infección y la inmunidad desarrollada. Derivado de esto, la sociedad civil vio la necesidad de implementar mecanismos más eficientes para proteger a los sujetos de investigación y establecer lineamientos de acción para los casos concretos.
- En el estudio en el Hospital Judío, Brooklin, para enfermedades crónicas (1963) se les inyectaban células cancerosas vivas a un grupo de 22 ancianos, sin su consentimiento, para estudiar su reacción inmunológica, bajo la teoría que dichas células serían rechazadas. A los pacientes se les decía que les inyectaban "células", pero la palabra "cáncer" fue totalmente omitida. Un joven médico hizo la denuncia, a los investigadores les suspendieron las licencias, un tiempo después quedaron excusados y mantenidos bajo vigilancia.
- En la Universidad de Harvard (1946-1956), 19 niños que pensaban que estaban participando en un club científico, fueron alimentados con leche radioactiva. Los experimentos fueron desarrollados en una escuela estatal de Massachusetts (investigadores del Instituto de Tecnología de la Universidad de Harvard) administrándoles soluciones de hierro y calcio radioactivo en sus desayunos. Estudio para observar la digestión de estos minerales.
- Beecher (1966), profesor de Anestesia en Harvard, publicaba en el *New England Journal of Medicine*, un artículo en el que describía 22 experimentos en seres humanos en los que no se respetaron normas éticas básicas como la del consentimiento informado de los sujetos de investigación.
- El desastre de la talidomida (1962), aprobada en la década de los cincuenta por Europa, África, Japón, Australia y Canadá para el insomnio y náuseas durante los tres primeros meses de embarazo. Se prohibió y retiró del mercado en 1962. Las consecuencias de su uso, más de 10 000 casos de malformados, de los cuales falleció aproximadamente el 15 %.

Muchas de estas investigaciones se desarrollaron en poblaciones marginales o sobre grupos cautivos en los que la posibilidad de dar consentimiento informado se encontraba sujeta a coacción y en otros se expresaba un evidente engaño a los participantes.

Razón por la cual en Alemania (1931) se redactó el primer código que aspiraba establecer criterios de regulación para la investigación en seres humanos. Este hecho constituye un primer antecedente en el cual desde una perspectiva genérica se publican los aspectos a considerar para este tipo de investigación.

El Código de Núremberg de 1947, fue el primer código en el que se plantea el derecho del individuo a dar su "consentimiento voluntario" y especifica la dimensión de este

punto en tanto sostiene en su artículo 1, que la persona debe gozar de capacidad legal y competencia para realizar una elección libre y estar completa y verazmente informado para llevarla a cabo.

En 1953 se establece en estados Unidos a través del National Institutes of Health, que en las clínicas pertenecientes a Bethesda en Maryland, para iniciar una investigación en pacientes, esta debía ser antes aprobada por un comité responsable.

En 1962 se publica el libro *Statistical Methods in clinical and preventive medicine* por Sir Austin Bradford Hill, quien plantea los conceptos básicos del ensayo clínico controlado y propone una teoría lógica y metodológica para la investigación en seres humanos, bases estas del modelo de validación.

Este mismo año 1962 se emite la *Enmienda de Kefauer-Harris* que exige a los laboratorios, que previo a la comercialización, los nuevos medicamentos deben establecer su seguridad y eficacia.

Los postulados de Núremberg fueron revisados y enriquecidos en la Declaración de Helsinki que adoptó la Asociación Médica Mundial en 1964. En ella se introduce ya la diferencia entre investigación terapéutica y no terapéutica.

En 1969 la Organización Nacional de Derecho y Bienestar formuló peticiones ante las entidades profesionales y médicas para que incluyeran ciertos reclamos de los pacientes en sus normas éticas. En 1972 se publica la primera Carta de Derechos de los Pacientes, adoptada y puesta en práctica por la Asociación Americana de Hospitales. El documento fue elaborado en 1971 por la Comisión Conjunta de Acreditaciones de Hospitales.

Todos estos hechos, llevaron a que en 1974, se creara por el gobierno de Estados Unidos, la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigaciones Biomédicas. El trabajo de esta comisión, culminó el 30 de septiembre de 1978, con la entrega del Informe Belmont. En este informe se dan directrices para la protección de las personas que participan en experimentación en biomedicina, basados en los principios de autonomía, beneficencia y justicia, los que son abordados a continuación.

Principios fundamentales

A partir de los hechos comentados en el acápite anterior, el departamento de salud de Estados Unidos, a través de los Institutos Nacionales de Salud, determina los principios que deberían regular las investigaciones sobre seres humanos para poder obtener fondos públicos. En paralelo, la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigaciones Biomédicas lleva a cabo una investigación completa para identificar los principios éticos básicos que deberían orientar la investigación biomédica que involucra a pacientes humanos.

Se partía de considerar que los códigos no siempre eran de fácil aplicación en las situaciones particulares y demasiado complejas y que aún aplicándolos existían casos en los que había conflicto que no se podían resolver con la debida imparcialidad y justeza.

La Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigaciones Biomédicas produjo 11 documentos y un informe final que se llamó Informe Belmont, este informe es el primer documento que propone una metodología para la evaluación y el análisis ético de protocolos de investigación en seres humanos. Teniendo en cuenta estos documentos se establecen los tres principios requeridos para el desarrollo de las investigaciones en seres humanos:

- Autonomía y respeto por las personas: implica que los pacientes sean tratados como seres autónomos y que se brinde protección a los que tengan su autonomía disminuida. La materialización práctica de este primer principio se puede resumir en el consentimiento informado del paciente o representante legal, antes de ser sometido a un experimento.
- Beneficencia y no maleficencia: este principio responde al viejo precepto hipocrático de ayudar y al menos no hacer daño. No obstante, los principios de autonomía y beneficencia no tienen un carácter absoluto, pues no se puede dañar la autonomía del paciente y su decisión a participar o no en un experimento, sobre la base de una estricta beneficencia o con la expectativa del beneficio que el médico considera va a alcanzar.
- Justicia: una equitativa distribución de los riesgos y beneficios resume este principio. Conduce a la necesidad de establecer la igualdad con respecto a la dignidad de toda persona, por lo que no puede justificarse discriminaciones basadas en criterios raciales, religiosos, ideológicos, económicos, sexuales o vinculados a selección de personas disponibles fácilmente como los confinados a instituciones por cuestiones de salud o legales (presos). En este sentido toda investigación debe haber justicia en la selección de los participantes y para ello debe existir en la práctica procedimientos y resultados justos. Estos deben ser verificados por los comités de ética y exigirse la justicia cuando no la haya o brindarle protección a todos los pacientes que puedan ser vulnerables. Por lo cual los estudios deben planificarse con vistas a obtener conocimientos que beneficien al grupo de personas del cual son representativos los participantes. Quienes sobrelleven el peso de la participación deben recibir un beneficio adecuado, así como el grupo que se va a beneficiar debe asu-

mir una proporción equitativa de los riesgos y del peso del estudio.

Los principios de beneficencia y no maleficencia y justicia de forma práctica se pudieran expresar en la concepción de establecer un experimento correctamente diseñado que lleve a resultados válidos y, por tanto, a beneficios para la sociedad.

En general los principios reflejan los tópicos más importantes a tener en cuenta en la investigación en personas como son: el consentimiento informado, la relación riesgos-beneficios, la selección equitativa de la muestra de un ensayo, y la evaluación de quien gozará de los beneficios del estudio.

El desarrollo de la investigación a gran escala por parte de poderosas compañías farmacéuticas, a partir de la década de los años setenta, en las que participan los países del tercer mundo y el descubrimiento de estudios realizados sobre poblaciones cautivas o marginales, evidenciaron la necesidad de crear instrumentos éticos que protejan a cierto tipo de grupos vulnerables. En este sentido debe velarse por el cumplimiento del principio de justicia. Dado que, mientras las poblaciones marginales y empobrecidas son las que sufren los riesgos de la investigación, los países patrocinadores gozan de los beneficios de los resultados, y no "la humanidad" como suele sostenerse, ya que solo algunos tienen acceso a los beneficios de la investigación.

Las razones que pretenden justificar las investigaciones realizadas en los países subdesarrollados por los países desarrollados son:

- Que algunas enfermedades deben ser estudiadas en su propia región.
- En países subdesarrollados los costos de investigación son más bajos y se pueden eludir reglamentos y requisitos que enlentecen los procedimientos.
- En estos países no existen legislaciones o normativas que establezcan una forma de regulación o vigilancia ética de los proyectos de investigación en seres humanos o si los hay no se ha establecido quien debe aplicarlos.

Posteriormente en la pandemia de VIH/sida, se presentaron propuestas para realizar ensayos de vacunas y medicamentos a gran escala para su tratamiento. Lo que generó nuevos temas éticos no considerados durante la preparación de las nuevas propuestas de pautas para el trabajo de los comités de ética de la investigación.

En esta etapa los ensayos clínicos promovidos por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida, conocido como ONUSIDA, en países subdesarrollados, tuvieron como meta investigar la efectividad de un tratamiento reducido, en tiempo, con zidovudina en la eliminación de la transmisión vertical del VIH, o sea, la infección madre-feto. Estos estudios presentaron una cuestión ética más peliaguda, pues se empleaban dosis mayores de zidovudina a las establecidas en la práctica médica, con un enfoque de prestación gratuita y al alcance de todas las madres gestantes VIH positivas de los países del llamado "Primer Mundo".

Desde todo punto de vista, resulta inaceptable para ese contexto seleccionar al azar una muestra de personas a quienes se pretende administrar un esquema del mismo medicamento, pero en dosis mucho menor a riesgo de que el tratamiento experimental no fuera efectivo y la transmisión vertical del virus ocurriera.

Por otra parte, el estándar de tratamiento para estos casos en los países pobres que acogieron la investigación era cero. Quiere esto decir que las gestantes involucradas en la investigación tenían la oportunidad, aunque solo fuera por azar, de acceder a un tratamiento que en la práctica real de sus vidas le sería imposible.

Los promotores argumentaban que de probarse la hipótesis de trabajo, el tratamiento preventivo de la infección vertical del VIH se abarataría y mejorarían entonces las posibilidades de acceso de los más pobres. Lo cierto es que ni con esas dosis reducidas, les sería posible acceder a los gobiernos y menos a los ciudadanos pobres de los países involucrados, al beneficio social que un resultado científico positivo significaría. Sin embargo, a los países industrializados que promovían el estudio les reportaría un sustancial ahorro. Este caso evidenció la existencia en la práctica de un solapado doble estándar que considera el bienestar social y económicamente diferente de los pacientes en el estudio.

También hubo otros factores tales como nuevas prácticas de investigación (ensayos multinacionales, experimentación en la que participan grupos de poblaciones vulnerables) y rápidos avances en medicina y biotecnología. Por lo que se emitió en 1993 una nueva versión de las "Pautas internacionales propuestas para la investigación biomédica en seres humanos" elaboradas en 1982 por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Con posterioridad fue emitido un nuevo texto revisado en el 2002. Este documento pretende adecuar y ofrecer un método eficaz para la aplicación de los principios éticos contenidos en Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki a las realidades regionales particulares. De este modo se hizo necesario plantear normativas que se adecuen a las realidades de los países en desarrollo o subdesarrollados para "proteger a poblaciones" y no solo a personas aisladas.

Instrumentos bioéticos vinculados con la seguridad y los derechos de los seres humanos que participan en las investigaciones clínicas

Resulta evidente que los cambios científico-técnicos acaecidos en la medicina en los últimos 50 años del siglo XX y en los del actual siglo XXI, supera lo ocurrido en toda la historia anterior. La investigación clínica, así como un tipo particular de ella, los ensayos clínicos, no escapan a estas transformaciones, pero tampoco escapan los problemas bioéticos que se generaron en el desarrollo de este tipo de estudios que involucran al ser humano.

Estos problemas bioéticos en la investigación clínica se hacen conscientes al mundo a partir de los horrores sufridos por los prisioneros alemanes durante la Segunda Guerra Mundial, puestos en evidencias durante el denominado "Proceso de Núremberg" (Franca, 1998). Sin embargo, estos se estuvieron produciendo desde mucho antes, con los experimentos del Rey Atalo III de Pérgamo en el año 137 a.n.e con venenos y antídotos en criminales condenados a muerte (Alarcón Nivia, 1999), o cuando Aristóteles destacó la importancia de la experimentación en seres humanos vivos para los conocimientos sobre el funcionamiento del organismo (Esquivel, 2002). Así se sucedieron serios problemas éticos durante la historia como se comenta en el acápite "Aspectos históricos". Pero el punto de inflexión de esta trayectoria macabra no fue hasta que se hicieron públicos los informes sobre los actos de experimentación en prisioneros en la Segunda Guerra Mundial.

A partir de aquí surge un grupo importante de códigos, pautas y reglamentos que vieron la luz con el objetivo de salvaguardar la seguridad y bienestar del paciente en experimentación.

Instrumentos bioéticos fundamentales

Existe un grupo importante de instrumentos bioéticos definidos como códigos, normas, principios y declaraciones que han tratado de garantizar la seguridad y los derechos de los seres humanos que participan en las investigaciones clínicas y fundamentalmente en los ensayos clínicos. Unos aprobados en instancias internacionales, lo que le ha conferido carácter internacional y otros a nivel nacional, pero de países que han dictado y dictan las pautas económicas y políticas del mundo, dígase Estado Unidos que, por su condición, han globalizado estos instrumentos.

De igual manera fue necesario que el cumplimiento de estos instrumentos bioéticos estuviera supervisado por un cuerpo independiente de personas. Esta independencia de los propios actores que organizan, ejecutan o financian la investigación, da garantía pública que está asegurada la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes implicados en cada investigación. De esta manera surgen oficialmente los comités de ética de la investigación que son tratados en el acápite "Aspectos históricos".

A continuación se relacionan los principales instrumentos que se aplican o se han aplicado de una u otra forma con carácter mundial:

- Código de Núremberg.
- Declaración de Helsinki.
- Informe Belmont.
- Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.
- Conferencia Internacional de Armonización.

Otros instrumentos bioéticos para las investigaciones en seres humanos aprobados en Estados Unidos son:

- Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, también llamado Regla Común (*The Common Rule*).
- Comité Asesor Nacional de Bioética de Estados Unidos.

A continuación, se describen de manera general los primeros cinco códigos, normas y principios que por su origen tiene un carácter de universalidad.

Código de Núremberg

Como resultado del proceso de Núremberg, se publica en 1947, el Código de Núremberg. Este código es una declaración de 10 puntos que aborda aspectos éticos de la experimentación médica en seres humanos. La primera disposición del código señala "es absolutamente esencial el consentimiento informado voluntario del sujeto humano". Estipula otros detalles implícitos en este requisito como capacidad de dar consentimiento, ausencia de coacción y comprensión de los riesgos y beneficios implícitos.

Otras de las disposiciones específicas son la reducción del riesgo y del daño al mínimo, la proporción favorable del beneficio con respecto al riesgo, la idoneidad de las calificaciones de los investigadores, lo apropiado de los diseños de investigación y la libertad del participante para retirarse en cualquier momento. Es considerado el primer antecedente de relevancia internacional sobre ética de la investigación. En eso coinciden diferentes autores (Kottow, 2005), sin embargo, el mismo denotó en su propia elaboración dos elementos importantes, la no neutralidad de la ciencia y la doble moral en el campo de la investigación médica.

Este código, irónicamente, tuvo como fuentes para su elaboración las ya planteadas *Richtlinien* o directivas del Ministerio de Sanidad del Reich alemán. Las que se refe-

rían a los nuevos tratamientos médicos y la experimentación científica sobre el hombre, promulgadas en 1931. Se pudiera decir que esas normativas no tenían comparación alguna en su época y fueron el primer gran código ético sobre ensayos clínicos (Tealdi, 2007), pero nunca se aplicaron en las investigaciones en los campos de concentración, ya que estas respondían plenamente a los intereses de la clase en el poder.

Según Josen (1998) el código no tuvo una gran repercusión en el ámbito de los investigadores y del cuerpo médico en general. Durante la década de los años cincuenta y principios de los sesenta del siglo xx dentro del campo científico todavía se consideraban que los actos juzgados en Núremberg habían sido llevados a cabo por médicos inmorales y que esa sentencia no comprometía a los investigadores del mundo desarrollado.

La misma suerte corrieron los contenidos normativos allí previstos, como la regla de consentimiento informado (artículo 1 de Núremberg) que casi hasta la década de los años setenta siguió sin ser respetada y se realizaron investigaciones sin tener en cuenta lo que establecía el Código (Rothman, 1995).

El Código de Núremberg, abrió una discusión creciente sobre la investigación biomédica y la necesidad de utilizar principios éticos que la regularan y fue asimismo una expresión clara de la asociación entre la ética médica y los derechos humanos, cuya Declaración Universal sería aprobada en 1948.

Declaración de Helsinki

En la 18 Asamblea Médica Mundial (1964) se reconoce lo valioso pero incompleto del Código de Núremberg y se aprueba la Declaración de Helsinki. Aunque esta mantiene los puntos de Núremberg, introduce elementos nuevos:

- El bienestar del individuo debe prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- Y el tema de las poblaciones con autonomía limitada tales como menores de edad, enfermos mentales o en estado de gravedad extrema y presos. Estas personas tienen limitada la posibilidad de emitir su consentimiento.

La Asamblea Médica Mundial, que daría lugar a la Declaración de Helsinki, se constituyó en Londres en 1946 y realizó su primera asamblea general en París en 1947. En esa asamblea se trató un conjunto de resoluciones condenatorias de la conducta adoptada por los médicos en Alemania desde 1933. Sin embargo, no fue hasta 1953 cuando se discutió la idea de un documento de posición sobre la experimentación humana. En 1954, la Asociación adoptó en su Octava Asamblea General la "Resolución sobre experimentación humana: principios para aquellos en experimentación e investigación". La versión final de la Declaración se adopta en la 18 Asamblea realizada en Helsinki. La Declaración de Helsinki pasó a ser entonces la "norma internacional" sobre ética de la investigación biomédica, que recogió el espíritu del Código de Núremberg.

El contenido de la primera Declaración de Helsinki, se ha revisado en siete diferentes asambleas, la última en la 64ª Asamblea celebrada en octubre del 2013 en Fortaleza, Brasil, y ajustado a los nuevos desafíos de las investigaciones científicas, aunque no a la misma velocidad que estos demandaron a favor de la bioética.

Antes de abordar los cambios necesarios que sufrieron estas declaraciones es importante señalar que independientemente de la existencia del Código de Núremberg desde el 1947, liderado por Estados Unidos y ser este el primer país que organizó los Comité de Ética de la Investigación en 1953, y que además responsabilizó con la revisión de las investigaciones al Instituto Nacional de la Salud. Que en el 1962 el Congreso de Estados Unidos aprueba la Drug Amendments Act o Ley Kefauver-Harris el cual requería el consentimiento informado y la prueba de eficacia terapéutica de los medicamentos antes de su comercialización, y que la primera Declaración de Helsinki, fue aprobada en 1964. Se continuaron realizando investigaciones con seres humanos, principalmente por y en Estados Unidos, sin el menor respeto a estos instrumentos. Estas investigaciones no éticas fueron descubiertas por la prensa y por supuesto, no por los responsables de respetar los derechos de los seres humanos en investigación (Gaudlitz, 2008).

En estos años cuando empieza a proponerse la necesidad de la revisión de las investigaciones por comités independientes, algo que la primera Declaración ni siquiera atisbó, el Public Health Service estadounidense promulga en 1966 unas directrices exigiendo el consentimiento y la revisión externa, directrices que se revisarían en 1969 y 1971. En 1974, tras los escándalos sucesivos de los estudios de hepatitis de Willowbrook y, en especial, el estudio de la sífilis de Tuskegee, (que dio origen al Informe de Belmont), se elevarían ambos elementos a rango de ley (Abajo, 2001). La autorregulación de los médicos a que aspiraba la primera Declaración se da por fracasada. La investigación biomédica con seres humanos entra en una nueva dimensión: el control público. Los intereses de clase superaron a la búsqueda moral de la verdad por la ciencia. Surge así la necesidad de una revisión de la primera Declaración de Helsinki.

A partir de la segunda revisión de la Declaración, Tokio (1975), en la que se incluyeron cambios notables como la valoración de las investigaciones por comités independientes, este documento se convirtió en una referencia ética en la práctica investigativa con seres humanos. Esto sucedió, fundamentalmente, en la medida en que su contenido se

fue incorporando en las legislaciones nacionales, aunque inicialmente, en países desarrollados o denominados del primer mundo.

Después fue enmendada de nuevo en Venecia (1983), Hong Kong (1989) y Somerset West (1996), pero los cambios fueron poco relevantes (básicamente: el consentimiento de los menores de edad (principio I.11, 1983); la independencia de los comités y su conformidad con las leyes nacionales (principio I.2, 1989), y la alusión al uso de placebo cuando no hay método terapéutico o diagnóstico probado (principio II.3, 1996) (de Abajo, 2001).

Uno de los problemas que ha presentado la Declaración de Helsinki en sus revisiones es que no pudo anticiparse al cambio transcendental que tendría la investigación clínica, ya que el ensayo clínico controlado, un tipo particular de investigación en este campo, descrito como metodología de investigación desde la década de los años cuarenta por Sir Austin Bradford Hill se erigiría como la regla de oro para la evaluación de las diferentes tecnologías sanitarias, entre ellas los medicamentos. Por ello permaneció ajena al concepto moderno que el ensayo clínico es una actividad de investigación primariamente cognoscitiva y a su vez beneficente, y no una actividad primariamente cognoscitiva, y no beneficente (cualidad propia de otros tipos de investigaciones médicas). No incorporar este cambio lógico es el principal defecto de la Declaración desde su concepción, entendible tal vez en 1964, pero inadmisible en los albores del siglo XXI. Por ello era imprescindible su revisión.

Por eso en la revisión de Edimburgo, hacen alusión al ensayo clínico, aunque no lo dejan explícito, cuando se plantea en el párrafo 13: "El diseño y modo de ejecución de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental". Debe tenerse en cuenta que los experimentos en seres humanos, son definidos como ensayos clínicos (véase capítulo 5). Sin embargo, ya en la revisión de Seúl (2008) y de Fortaleza (2013), el término *ensayo clínico* queda explícito en diferentes párrafos.

Otras modificaciones más se realizaron, entre ellas, una de gran importancia, como es lo relacionado a la transparencia de las investigaciones clínica, ya que desde Seúl (2008) se plantea en el párrafo 19, que todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos pública, lo que fue ratificado y ampliado en Fortaleza (2013) (véase capítulo 12). Estas modificaciones se han dirigido a evitar los fraudes y los procedimientos no éticos en los ensayos clínicos, que desgraciadamente continúan produciéndose, como se señala a continuación:

El Centro para la Investigación sobre Corporaciones Multinacionales "SOMOS" de Amsterdam, en su sitio web, en el 2008, publicó 22 ensayos clínicos realizados entre el 1996 y el 2006, en países en vías de desarrollo, fundamentalmente, aunque también se incluyen algunos casos de Estados Unidos y Europa, donde se violan en diferente magnitud los requisitos éticos. La naturaleza de estas consideraciones éticas no cumplidas es muy diversa y están relacionadas con diferentes párrafos de la Declaración de Helsinki, por ejemplo, la ausencia de participación voluntaria e informada y el adecuado consentimiento informado son probablemente los problemas más comunes. Casos de ensayos que no se sometieron a revisión ética adecuada o fallaron al reportar eventos adversos serios indican defectos en la regulación de los ensayos clínicos. Estudios con medicamentos experimentales que no han probado su completa seguridad para ensayos en humanos, pueden estar dentro de los ejemplos más alarmantes.

Estos hechos, en tal magnitud, donde han estado involucradas desde grandes a pequeñas transnacionales del medicamento, universidades, entre otras instituciones, en un periodo tan reciente como 1996 al 2006, demuestran, no un desconocimiento "inocente" de los instrumentos éticos existentes, sino un desapego a la neutralidad en la ciencia, como concepto de búsqueda de la verdad bajo cánones morales, y sí un apego a la no neutralidad por estar sujeto al servicio de intereses, que demuestra que la ciencia desarrollada como tal sigue siendo no un arma propia del desarrollo, sino del poder político-ideológico y económico de las clases dominantes.

Informe Belmont

El congreso de Estados Unidos como respuesta al llamado "Experimento de Tunskigee", crea en 1974, la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en la Investigación Biomédica. Esta dio origen al Informe Belmont (1978). El informe establece los principios fundamentales para la investigación con seres humanos y redacta notas de cómo aplicar estos principios. Además, introduce una distinción entre investigación y práctica médica, de manera que quede bien definido el alcance de los mismos. Los principios éticos básicos redactados en el Informe Belmont se expresan en acápite "Principios fundamentales".

Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial para la Salud, elaboró normas internacionales con la finalidad de complementar y adaptar los principios de las declaraciones anteriores a las circunstancias socioeconómicas y las necesidades de investigación de los países en vías de desarrollo frente a los países desarrollados, así como sus implicaciones en la investigación multinacional o transnacional en que ellos podrían participar. Se han publicado cuatro ediciones de estas pautas, la última en el 2016.

El documento contiene las 25 pautas que abordan desde el valor social, científico y respeto de los derechos, pauta 1, hasta conflictos de intereses, pauta 25. Además, consta de cuatro apéndices.

Procesos de armonización

En 1990 representantes de los organismos reguladores y asociaciones industriales farmacéuticas de Estados Unidos, Japón y Europa, se reunieron y formaron la Conferencia Internacional de Armonización conocida como ICH, con el objetivo de estandarizar el proceso mediante el cual se desarrollan, prueban y lanzan al mercado los nuevos medicamentos. En 1996 la Conferencia Internacional de Armonización finalizó las pautas para las Buenas Prácticas Clínicas, las que han sido adoptadas por numerosas compañías farmacéuticas como estándar para la realización de ensayos clínicos.

Algunos países las han incluido en sus legislaciones en materia de investigación. Existe una versión adaptada para las Américas (véase capítulo 4), pero fundamentalmente para Latinoamérica, producto de una iniciativa encabezada por la Organización Panamericana para la Salud. El grupo que lo trabajó se conoce como: Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Panamericana para la Regulación Farmacéutica o PANDRH. Este grupo ha armonizado un documento para comités de ética y otro para Consentimiento Informado.

Las Buenas Prácticas Clínicas (véase capítulo 4), son normas como parte de una estrategia de control de calidad para evaluar seguridad, calidad y eficacia de nuevos productos médicos y no un documento ético. Sin embargo, parte del control de calidad incluye algunos aspectos vinculados con la ética como son:

- El requerimiento que un Comité de Ética de la Investigación revise y apruebe el ensayo.
- La obtención del consentimiento informado.
- Que la investigación no anteponga nunca los intereses de la ciencia frente al bienestar de las personas, entre otros.

Si bien las Buenas Prácticas Clínicas establecen lineamentos a seguir, en las cuestiones éticas, son los comités de ética de la investigación de los países y las instituciones en las que la investigación se lleva a cabo, quienes tienen la facultad de establecer la mejor forma de cumplir con los requisitos, incluida la redacción y conformación tanto del proceso como del contenido del consentimiento informado.

Comité de Ética de la Investigación

Como se plantea más adelante los comités de ética de la investigación surgen como una necesidad de dar garantía externa a la realización moral responsable de la investigación en humanos. Aunque estos no constituyen en sí un instrumento documental bioético de investigación con seres humanos, ya que es la entidad externa a la investigación, si deben velar por el cumplimiento de los cánones que se estipulan en los instrumentos éticos visto en el presente tema. En el acápite "Comité de Ética de la Investigación", se profundiza en esta área del conocimiento.

Consideraciones finales

Finalmente se puede plantear como colofón, que no cabe duda que estos códigos, normas, principios y declaraciones, constituyen instrumentos que aunque aún no tienen fuerza de ley, si se han convertido en un arma moral, científica y metodológica que obliga en cierta medida a los que desarrollan investigaciones con seres humanos (médicos, Centros de Investigación por Contrato y promotores) a proteger los derechos de estos.

Visto desde una óptica ética es la respuesta más objetiva a los planteamientos de la bioética, pues son el resultado de la reflexión más racional y científica ante problemas morales que se han presentado durante el desarrollo de las investigaciones clínicas.

Se hizo consciente su necesidad cuando quedó explícito que la ciencia no puede ejercer su propio control, aun cuando disponga de los medios técnicos para hacerlo. Falta una decisión y un compromiso que no son impuestos por la ciencia misma, sino que entrañan una responsabilidad moral o social esencialmente extrínseca a la propia ciencia. Muchos de los efectos desfavorables de la ciencia y la tecnología acontecen en plazos más largos que la vida humana, por lo que se necesita un pensamiento social, un sentido de responsabilidad que supere toda la visión personal, local o temporal de estos efectos (Bacallao, 2009).

Mucho tiempo antes de Núremberg, la ciencia había dejado de considerarse como el campo de la investigación desinteresada, imparcial y objetiva de la verdad: como depositaria del conocimiento fiable, ajena a presiones o influencias externas, bien establecida por encima de cualquier compromiso ideológico y disponible para la solución de cualquier problema gracias a la riqueza y el poder de sus instrumentos, ya esto se había dicho honrosamente mucho antes por el marxismo (Bacallao, 2009). Esta imagen optimista dejó de ser sostenida cuando se constató, no solo la frecuencia de las malas aplicaciones de la ciencia, y su subordinación nada despreciable a las coacciones de los poderes políticos y económicos, sino también que el crecimiento autónomo de la ciencia y la tecnología estaba produciendo consecuencias indeseables como la contaminación ambiental y los desastres ecológicos. Se hizo evidente, por tanto, que la ciencia no debía permanecer imparcial o neutra respecto a todos estos condicionamientos, aplicaciones y consecuencias asociados a su desarrollo (Bacallao, 2009).

Independientemente de la existencia de estos instrumentos bioéticos sin carácter vinculante, hasta el presente, se puede apreciar que no se ha logrado su aplicación en total magnitud por los que realizan este tipo de investigación, sino que se han aplicado y manejado no en pocos casos, según los intereses de quienes tienen el poder económico, y esto solo representa que la ciencia es siempre el producto de una comunidad social, que crece a partir de las visiones fundamentales del mundo y de las convicciones preconcebidas que caracterizan a tal comunidad y que tienden invariablemente a servir a los intereses de la clase dominante, a sostener sus fundamentos ideológicos y a procurarle los instrumentos intelectuales y técnicos para preservar sus posiciones de privilegio.

Se puede decir según Bacallao que: "[…] se extendió la eliminación de la supuesta objetividad y control de los principios científicos. Se hizo énfasis en que: la organización jerárquica de la comunidad científica, los lazos entre sus líderes, los poderes políticos y económico, el control sobre las publicaciones, el acceso a los fondos para la investigación y la posibilidad efectiva de cualquier disidencia científica, están determinados por potentes factores extracientíficos" (Bacallao, 2009).

Por ello se debe seguir trabajando cada vez con mayor ahínco, en hacer realidad en la práctica de la investigación clínica y en especial en los ensayos clínico, la aplicación de los preceptos bioéticos que aquí se abordan, que garanticen los derechos y la seguridad de los pacientes participantes en las investigaciones.

El consentimiento informado

Desde años remotos, en Grecia era notable que la práctica médica se desenvolviera dentro de un conjunto de valores en que el médico era considerado un sabio que lograba curar las enfermedades y restaurar el orden perdido en las personas por su enfermedad. En cambio, el paciente era considerado una persona despojado de toda racionalidad, inmoralidad y éticamente incapaz de saber lo que le conviene para mejorar su salud.

Desde entonces todos los fenómenos sociales ocurridos en la historia y la creciente exigencia y desarrollo de derechos humanos, entre ellos el derecho de los pacientes a recibir información, se empieza a crear una nueva figura de la relación médico-paciente llamada *consentimiento informado*.

Es importante destacar de manera breve y separada cada uno de las palabras que gramaticalmente conforman el término "consentimiento informado", por ende, revisar qué se entiende por consentimiento y por información desde el punto de vista legal, y a partir de la asociación de ambos conceptos se define como legalmente se ha estructurado y configurado esté término en la actividad médica.

De acuerdo al *Diccionario de la Real Academia Española* se plantea que el *consentimiento* es la "manifestación de voluntad expresa o tácita, por la cual un sujeto se vincula jurídicamente". Por su parte *información* es "todo un conjunto de datos que permiten brindar conocimiento, enterar sobre determinada situación, evento o fenómenos, donde tendremos que para cada situación particular ha de interpretarse el mensaje". Por lo que no es lo mismo la información en el campo de los sistemas e ingenierías, que en el campo del derecho o de la medicina y en todos los casos es importante saber qué informar, y cómo hacerlo.

Existen distintos modos de instrumentación del consentimiento informado: por escrito o de manera verbal. En este sentido la Declaración de Helsinki plantea que "una acción médica debe realizarse después de asegurarse que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener, entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente".

No obstante, existen situaciones bajo las que el paciente no puede dar su consentimiento, como son:

- Las poblaciones vulnerables (niños y pacientes psiquiátricos) en la cual deben implementarse estrategias que permitan demostrar la protección del paciente y estas deben estar de acuerdo con la legislación nacional vigente.
- Situaciones de epidemia donde la urgencia de la situación requiera celeridad en la adopción de medidas de contención en resguardo de la salud de toda la comunidad.
- En urgencia médica donde la demora ponga en riesgos la vida del paciente como, por ejemplo, un accidente donde el paciente no tiene conciencia para expresar su voluntad.
- Los casos en que el paciente no quiera recibir información, esto se aplica solo en el campo de las prácticas clínicas no los ensayos clínicos.

Consentimiento informado en menores de edad

La investigación pediátrica es sumamente importante puesto que hay enfermedades que solo se manifiestan en niños, lo que desencadena en la inutilidad en hacer ensayos clínicos en adultos, incluso la sintomatología de muchas enfermedades y los tratamientos farmacológicos difieren entre ellos.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en su documento "Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos" establece que antes de autorizar la investigación debe prestarse especial atención a ciertos requisitos

como son: las investigaciones cuyo objetivo está enfocado en adquirir conocimientos específicos para las necesidades de la salud de los niños y que por tanto no pueden ser realizada en adultos.

En este sentido debe prestarse toda la atención necesaria, pues en algunos casos puede darse situaciones en las que el menor no está en capacidad legal de comprender. Por lo que es vital el análisis caso por caso para evaluar la pertinencia de realizar un ensayo clínico en un menor, para determinar si comprende toda la información dada previamente y comprobar que no se encuentra influenciado por los adultos.

Consentimiento informado en personas incapaces

Las investigaciones que se realizan en personas incapaces por padecer alguna enfermedad mental, igualmente requieren de una mirada especial. Este tipo de paciente muchas veces no está capacitado para dar su consentimiento informado ya que carecen de discernimiento. En este caso debe suplirse con el consentimiento de un representante legal.

En estas situaciones los profesionales de la salud deben demostrar que el paciente no está en condiciones para decidir, puesto que la capacidad del paciente no necesariamente está relacionada con su enfermedad mental. Por tanto, el profesional médico es quien tiene toda la responsabilidad en este sentido. Y en los casos en que el paciente no solo esté incapacitado de decidir, sino que también rechace el tratamiento, el profesional debe demostrar que las intervenciones son más beneficiosas que riesgosas.

No obstante, las investigaciones con este tipo de pacientes son, igualmente, necesarias a los fines de lograr avances médicos y científicos que permitan mejorar e incluso curar estas patologías que son tan difíciles de diagnosticar y tratar. Por lo que es imprescindible prestar especial atención a la objetividad de los beneficios-riesgos que soportará el paciente y sobre todo en el control por parte de un Comité Ético de la Investigación especialmente designado.

Recomendaciones regulatorias sobre el consentimiento informado

Tanto las Agencias Reguladoras de Medicamentos a nivel internacional como la cubana establecen como requerimiento esencial la aprobación del ensayo clínico por parte de los comités de ética de la investigación, que tienen dentro de sus funciones verificar que se garantice la seguridad, la integridad y los derechos de los participantes. Por lo que deben evaluar la validez del modelo de consentimiento informado, el cual debe redactarse en un lenguaje adecuado a las circunstancias personales, culturales y sociales del participante, tratando de evitar el vocabulario técnico. La absoluta transparencia de este proceso garantiza la protección y el respeto de los derechos de los voluntarios sanos o enfermos.

La información escrita del consentimiento informado consta de dos partes:

- Información escrita que el profesional le brinda al paciente o voluntario sano, con suficientes elementos que les permita tomar una decisión inteligente en cuestiones que involucran la realización de procedimientos médicos en su propio cuerpo.
- La instrumentación del consentimiento informado propiamente dicho suele realizarse en un formulario, en el cual el paciente o voluntario declara:
  - Haber recibido explicaciones sobre la naturaleza de la investigación, sus efectos previsibles, los riesgos relevantes y los riesgos especiales o menos frecuentes.
  - Que se le informaron métodos alternativos de tratamiento o investigación.
  - Que pudo hacer las preguntas que estimó necesarias.

Dentro de los requisitos mínimos que deben quedar explícitos en los consentimientos informados están:

- El carácter confidencial de la información relativa al estudio y los datos personales del paciente
- Los objetivos, métodos y ventajas potenciales previstas en el estudio.
- Las alternativas terapéuticas.
- Los posibles riesgos inherentes al ensayo y las incomodidades que pueda acarrear al paciente.
- La duración del ensayo.
- Qué tipo de ensayos y tratamientos implica: qué es lo que debe hacer y cómo.
- Si tiene otras opciones y cuáles serían las ventajas y desventajas de ellas.
- A quién contactará (nombre, teléfono y dirección) en caso de dudas o daños.
- La libertad que tiene el participante de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin explicar las causas ni que ello derive en un perjuicio para él.
- Que el promotor o investigador proveerán en forma gratuita la medicación en estudio.
- Que, si el paciente o voluntario sano no puede prestar por sí mismo el consentimiento, este debe recabarse de su representante legal.
- La responsabilidad del promotor de afrontar los costos provenientes de la investigación clínica, tanto los gastos de los procedimientos utilizados para el estudio,

como los daños ocasionados al paciente como consecuencia de su participación.
– Que la firma del consentimiento informado no implica la renuncia del paciente a ninguno de los derechos previstos en la normativa legal vigente.

Comité de Ética de la Investigación

Antecedentes y marco legal

Los primeros indicios de los comités de ética de la investigación se remontan a 1966 en Estados Unidos, en respuesta a los requerimientos establecidos por el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, la denuncia de Henry Beecher en el *New England Journal of Medicine* y los primeros documentos de Buenas Prácticas Clínicas. Surgen con la finalidad de evaluar el cumplimiento de los principios éticos fundamentales (respeto por las personas o autonomía, beneficencia y justicia) en las investigaciones clínicas y como garantía pública de la protección de los derechos de los seres humanos que participan en los estudios clínicos.

En estos documentos los comités de ética de la investigación se definen como grupos multidisciplinarios e independientes, de profesionales del ámbito de salud, así como de otros campos del conocimiento y miembros de la comunidad, que tienen por objetivo contribuir a salvaguardar la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de todos los participantes actuales y potenciales de la investigación, asegurando que los beneficios e inconvenientes de la investigación sean distribuidos de manera equitativa entre los grupos y clases de la sociedad, así como asegurando la calidad científica de la investigación que evalúa.

El requerimiento de la revisión independiente de los proyectos de investigación clínica toma carácter de ley en 1974 como consecuencia del conocimiento de los estudios de Willowbrook y Tuskegee. En ese mismo año se crea la Comisión para la Protección de los Sujetos Humanos que Participan en las Investigaciones, la que, publicó en 1978 el Informe de Belmont, documento de trascendental importancia para la ética de la investigación clínica. En ambos documentos se expresa que los comités de ética de la investigación para la aprobación de un proyecto deben tener en cuenta: el diseño del estudio propuesto, la relación beneficio-riesgo y el proceso de consentimiento informado de los pacientes, previo a su inclusión en el proyecto de investigación.

Finalmente, todos estos criterios son incorporados a la reglamentación federal en 1981 y desde entonces se han actualizado en varias ocasiones, la última fue en el 2016 con la incorporación de los requisitos para los comités de ética de la investigación centralizados. Aunque en un inicio todos estos requerimientos solo aplicaron a proyectos financiados con fondos públicos. Años después, la autoridad reguladora de Estados Unidos, extendió estos requerimientos a todos los proyectos de investigación. Actualmente el principal documento regulador es el Código Federal de Regulaciones o CFR, en su título 45, apartado 46, subparte A.

De igual forma en Europa el Colegio Médico de Londres en 1967 propuso los primeros procedimientos que debían seguir las investigaciones clínicas para su aceptación desde el punto de vista ético y en la década de los años setenta se inicia un fuerte movimiento de expansión del uso de los comités de ética de la investigación en la mayoría de los países de la región europea. No obstante, los primeros requerimientos de composición y funcionamiento se publican en 1984 y estos no son reconocidos oficialmente por las autoridades de salud de los diferentes países de la región hasta 1991. Actualmente la Regulación 536 de la Comunidad Europea rige el desarrollo de los comités de ética de la investigación y los denomina comités de ética independientes para diferenciarlos de los comités de ética para la asistencia sanitaria

En el ámbito internacional, el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en el 2000 desarrolla el documento "Guías operacionales para Comités de Ética que evalúan investigación biomédica" que constituye la principal base normativa y metodológica de los comités de ética de la investigación, que se actualizó en el 2002 y en el 2016. Los criterios recogidos en estos documentos, constituyen una referencia internacional para la conformación de la base legal de los diferentes países.

En Cuba, antes de 1989, cuando se pretendía realizar un estudio con un producto nuevo se sometía a los consejos científicos de las instituciones médicas participantes y a la consideración del Ministerio de Salud Pública para obtener su aprobación. Posteriormente, en 1992, la autoridad reguladora nacional, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, establece las primeras normas de Buenas Prácticas Clínicas, año en que aparecen los primeros Comités de Revisión y Ética, así denominados para ese momento. Los cuales fueron centralizados o comités *ad hoc*, que estuvieron integrados por expertos reconocidos, procedentes de diferentes instituciones y tuvieron como función la evaluación de las investigaciones con vistas a su aprobación o no, del protocolo y sus modificaciones. En 1995 se actualizan y reelaboran las Buenas Prácticas Clínicas, que incluyen, entre las funciones de los comités, el seguimiento al ensayo clínico durante su ejecución.

Sin embargo, debido al desarrollo acelerado, en número y complejidad, de las investigaciones clínicas en diferentes instituciones científicas del país, fue necesario crear

los comités de ética para la investigación clínica en estos centros. Por lo que el Ministerio de Salud Pública emite la Resolución Ministerial No. 110 de julio de 1997 (firmada y emitida en enero del 2000) que faculta a los directores de unidades de salud a crear los comités de ética de la investigación. Esto dio lugar a la coexistencia de dos tipos de comités: los comités *ad hoc* o centralizados que funcionan en ensayos clínicos multicéntricos y los comités de ética de la investigación institucionales, que pueden evaluar los proyectos generados internamente en su institución o los generados en otra institución y que quizás ya hayan sido aprobados por un comité centralizado.

Más adelante, en el 2008, se elabora y aprueba el "Proyecto nacional de comités de ética para la investigación" el cual da lugar a la Resolución Ministerial No. 40 del 2014, que constituye el documento rector de estos en el Sistema Nacional de Salud y establece los requerimientos para su conformación y funcionamiento. Los que están armonizados con los requerimientos internacionalmente establecidos.

Requerimientos

De acuerdo con la Resolución Ministerial No. 40 y las regulaciones internacionales, los comités de ética de la investigación tienen como funciones:

- Examinar, comentar y enjuiciar el valor y la validez científica y ética de las investigaciones en salud, relacionada con los seres humanos, así como la justificación social de la necesidad de realizar el estudio.
- Analizar el proceso de aprobación de los pacientes respecto a los métodos diagnósticos que se utilizarán, tanto la calidad de la información brindada a los participantes, como las técnicas de comunicación previstas, la metodología de medición de la capacidad y competencia de las personas o su representante legal y las herramientas (formularios) concebidas para su obtención.
- Evaluar la calificación y experiencia profesional de los investigadores para la ejecución del proyecto, utilizando para ello su *Curriculum vitae* actualizado y cualquier otra información relevante que se precise, así como la idoneidad de la infraestructura de acuerdo con el tipo de investigación o ensayo clínico propuesto.
- Solicitar de los investigadores la inclusión de los documentos establecidos en el proyecto.
- Organizar y realizar sus actividades de acuerdo con procedimientos normalizados de trabajos escritos, armónicos con las Buenas Prácticas Clínicas vigentes en cuba, y las guías operacionales para el funcionamiento de los comités de ética de la Organización Mundial de la Salud, así como mantener los registros establecidos y divulgar los requisitos para solicitar la evaluación de un proyecto de investigación o de una investigación en curso, así como de los plazos de evaluación y las apelaciones para conocimiento público.

Una vez presentadas las investigaciones a los comités de ética de la investigación, estos disponen de término de 30 días hábiles para emitir un dictamen, el que será alcanzado por consenso o mayoría simple, este dictamen se pronunciará por:

- Aprobarlo sin modificaciones.
- Aprobarlo tras modificaciones propuestas por el Comité de Ética de la Investigación.
- Que se reelabore y vuelva a presentar al Comité de Ética de la Investigación.
- No aprobarlo.

Los requisitos para la conformación y el funcionamiento de los comités de ética de la investigación se enfocan en siete áreas básicas:

1. Composición:
   a) Se crean por resolución de los directores de las instituciones.
   b) Integrados por cinco o más miembros con una composición multidisciplinaria que incluya: profesionales de las ciencias exactas, naturales y de la salud, de las ciencias sociales, de humanidades, un miembro cuya área de interés primario no sea científica y un miembro independiente de la institución.
   c) Se debe definir el alcance en cuanto a tipo de investigación que será objeto de evaluación del Comité de Ética de la Investigación.
   d) Los miembros deben poseer la calificación y experiencia necesarias para revisar y evaluar los aspectos científicos, metodológicos y éticos de las investigaciones científicas que se sometan a su consideración.
   e) Los miembros se nombran para trabajar por un periodo no mayor de cuatro años, al cabo de los cuales se renovará al menos en una tercera parte y no más de dos terceras partes del total de miembros en activo al expirar el plazo mencionado.
   f) El Comité de Ética de la Investigación cuenta con autonomía para la toma de decisiones respecto a las investigaciones evaluadas.
   g) En la evaluación y toma de decisiones de cualquier investigación queda explícita la no existencia de conflicto de intereses.
   h) Deben tener definido el proceso de capacitación inicial para los nuevos miembros y la capacitación continuada para mantener la experticia necesaria para el cumplimiento de sus funciones.

i) En el caso de ensayos clínicos multicéntricos que lo requieran, pueden conformarse comités de ética centralizados, los que deben cumplir con la Resolución Ministerial No. 40 en cuanto a requerimientos de composición y funcionamiento.

2. Presentación de las investigaciones: deben tener definido el número de copias requeridas para su evaluación, los formatos, los tiempos para notificaciones y solicitud de nueva información, así como la documentación a presentar para cada tipo de investigación.
3. Revisiones: en este punto deben tener definido:
   a) Los procedimientos de reunión en relación a citación, periodicidad, orden del día, frecuencia y cuórum requerido en cuanto a:
      – Mínimo de miembros requerido para completar un cuórum (más de la mitad de los miembros).
      – Tipos de profesionales requeridas para la revisión de las investigaciones (un médico, un abogado, un estadístico, un paramédico, un paciente o miembro de la comunidad) y la distribución de estos en el cuórum.
      – Ningún cuórum debe consistir en la participación exclusiva de miembros de una misma profesión o de un mismo y único sexo, un cuórum debe incluir al menos un miembro cuya área primaria de experiencia sea un área no científica, y al menos un miembro independiente de la institución en donde se realice la investigación
   b) Los procedimientos sobre las disposiciones y condiciones para la revisión expedita por parte del Comité de Ética de la Investigación (en caso de ensayos con riesgos mínimos, modificaciones al protocolo y reexpedición de aprobación).
   c) En el proceso de evaluación debe estar definidos el número de evaluadores que reciben la documentación y los criterios a considerar en su revisión como son la pertinencia del diseño, justificación de riesgos e idoneidad de los investigadores.
   d) Las revisiones expeditas (elementos, naturaleza de las solicitudes, cuórum, procedimiento toma de decisión).
   e) Definición de las excepciones del consentimiento informado.
4. Toma de decisiones: se tiene en cuenta:
   a) La retirada de los miembros con posibles conflictos de intereses.
   b) Los métodos y tiempos para la toma de decisiones.
   c) Los procedimientos para nueva revisión de la solicitud.
5. Comunicación de las decisiones:
   a) La aprobación o rechazo del protocolo se comunica al investigador en un lapso de 72 h posterior a la reunión donde se tomó la decisión.
   p) En el caso que el Comité de Ética de la Investigación solicite información suplementaria o cambios en los documentos del solicitante, el documento modificado o la información solicitada debe entregarse en un plazo de hasta 90 días a la secretaria del Comité de Ética de la Investigación.
   q) Se establecen como requerimientos de los dictámenes:
      – Identificación de la investigación y de los documentos evaluados (título, fecha y versión).
      – Declaración de:
         • Ausencia de conflicto de intereses.
         • Promotor y el investigador principal o responsable.
         • Decisión tomada.
         • Miembros presentes en la toma de decisión.
         • Fecha de la toma de decisión.
6. Seguimiento:
   a) El seguimiento incluye:
      – Fecha de inicio de la ejecución.
      – Cumplimiento del protocolo.
      – En caso de detectar violaciones se determinará la suspensión del estudio y se celebrará una reunión extraordinaria para discutir la violación y tomar acuerdos al respecto. Se comunicará al investigador principal el acuerdo del Comité de Ética de la Investigación con respecto a la suspensión del estudio y a su reanudación posterior o no.
      – Modificaciones al protocolo que pudieran afectar los derechos, seguridad o bienestar de los participantes en la investigación, o la conducción del estudio.
      – Eventos adversos serios e inesperados relacionados con la conducción del estudio o el producto del estudio.
      – Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
   b) Los investigadores son los máximos responsables de mantener informado al Comité de Ética de la Investigación del curso de las investigaciones y para esto pueden usar el correo electrónico o documentos impresos con la información de los estudios.
   c) El intervalo de las revisiones de seguimiento es como mínimo una vez al año. No obstante, se pue-

den realizar seguimientos con intervalos de tiempo menores si la naturaleza y las situaciones de los diversos proyectos de investigación así lo requieren.

d) Una vez realizado el seguimiento se emite y comunica al solicitante la decisión de revisión de seguimiento, indicando la modificación, suspensión o revocación de la decisión original del Comité de Ética de la Investigación, o bien la confirmación de que la decisión es aún válida y vigente.

e) En caso de suspensión o terminación prematura del estudio, el investigador debe entregar al Comité de Ética de la Investigación un resumen de los resultados obtenidos en el estudio prematuramente suspendido o terminado.

7. Documentación:

a) El Comité de Ética de la Investigación conserva todos los documentos esenciales, relacionados con cada ensayo clínico evaluado, durante al menos tres años tras la finalización del mismo o durante un periodo más largo si así lo establece el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

b) Los documentos esenciales de cada protocolo se archivan agrupados por protocolos en el archivo que se habilite a tal efecto que permita garantizar la confidencialidad de la información.

c) Se fecha y enumera toda la documentación y las comunicaciones del Comité de Ética de la Investigación.

d) El Comité de Ética de la Investigación archiva como mínimo:

– Documentos propios del Comité de Ética de la Investigación como:
  - Resoluciones de acreditación y de posteriores modificaciones.
  - Requisitos para los miembros.
  - Listado de miembros actuales y previos del Comité de Ética de la Investigación.
  - Descripción de los requisitos para los cargos del Comité de Ética de la Investigación (Presidente, Vicepresidente y Secretario).
  - *Curriculum vitae* de los miembros actuales o que hayan pertenecido al Comité de Ética de la Investigación.
  - Programación, convocatoria y actas de las reuniones del Comité de Ética de la Investigación.
  - Declaración que indique las leyes y requisitos aplicables, así como guías nacionales e internacionales según las cuales trabaja el Comité de Ética de la Investigación (Resolución 40/2014 del Ministerio de Salud Pública, Buenas Prácticas Clínicas de Cuba, Declaración de Helsinki, entre otros).
  - Procedimientos normalizados de trabajo del Comité de Ética de la Investigación, versión actual y archivo histórico.

– Documentación de las investigaciones evaluadas como:
  - El protocolo, las modificaciones y toda la documentación presentada por el promotor o su representante legal.
  - Dictámenes con los resultados de la evaluación de la investigación por parte del Comité de Ética de la Investigación y de expertos ajenos al mismo (si procede).
  - Copia de la correspondencia con el investigador o el promotor o su representante.
  - La documentación relativa a las actividades de seguimiento del ensayo.
  - El informe anual sobre la marcha del ensayo.
  - Copia de cualquier correspondencia con la Agencia Reguladora.
  - Copia de las notificaciones y correspondencia relevantes con los comités implicados o el comité de referencia, de un ensayo multicéntrico.
  - Las sospechas de reacciones adversas recibidas y los informes de seguridad presentados por el promotor.
  - Notificación de la finalización del ensayo clínico, ya sea prematura o programada.
  - Resumen del informe final del ensayo clínico presentado por el promotor.
  - Cualquier otra documentación relevante.

Bibliografía

Abajo, F. J. (2001). La Declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente? *Rev Esp Salud Pública*, 75, 407-420.

Abarca, F. (1946). Código de Núremberg. Disponible en: http://www.uchile.cl/bioética/doc/nurem.htm.

Asociación Médica Mundial (2013). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64 Asamblea General. Fortaleza, Brasil.

Bacalao, J. (2009). Neutralidad y compromiso: La presencia de la dimensión ética en el trabajo científico. Hernández Muñoz, L. E. Ética y Bioética. Separata. Facultad de tecnología de la Salud, Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

Baradat, C. and Verny, A. (2000). Ethical Review of French Clinical Trials. *Applied Clinical Trials*, 9(10), 54-56.

Beecher, H. (1966). Ethics and clinical research. *N Engl J*, 274, 1355-1360.

Centro para la Investigación sobre Corporaciones Multinacionales (2008). Documento informativo sobre ética en los ensayos clínicos. No. 1: Ejemplos de ensayos clínicos no éticos. Disponible en: www.somo.nl.

Código Federal de Estados Unidos (1991). Título 45, parte 46. Bienestar público y la protección de sujetos humanos (regla común). Disponible en: http://www.fhi.org/sp/topicss/ethicss/curriculun/45cfr46.htm

Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y del Comportamiento (1979). Informe Belmont. Disponible en: http://www.unav.es/cdb/usotbelmont.html.

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (2002). *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (2009). International ethical review of epidemiological studies. Disponible http://www.cioms.ch/publications/guidelines/1991_texts_ofguidelines.htm.

Diggle, G. (2001). Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract*, 55(9), 627-631.

European Forum Good Clinical Practice (2000). Audit Working Party, "Managing Quality in Clinical Research". *Applied Clinical Trials*, 9(4), 28-31.

Franca, O. *et al.* (1998). Ética en la investigación clínica. Una propuesta para prestarle la debida atención. *Rev Med Uruguay*, 14(3), 192-201.

Gaudlitz Harnecker, M. (2008). Reflexiones sobre los principios éticos en investigación biomédica en seres humanos. *Rev Chil Enf Respir*, 24, 138-142. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482008000200008.

Josen, A. (1998). *The birth of bioetihics*. New York: Oxford University Press, pp. 125-165.

Kats, J. (2003). *The consent principle of the Nuremberg Code, The birth of bioethics*. New York: Oxford University Press.

Kottow, M. (1996). Investigación en seres humanos: Principios éticos internacionales. *Cuadernos del Programa Regional de Bioética*, (3), 41-52.

Kottow, M. (2005). Conflictos en ética de investigación son seres humanos. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000300020

Ministerio de Salud Pública (1997). Resolución Ministerial No. 110. Los estudios o investigaciones que se realicen en el Sistema Nacional de Salud, estarán encaminados a resolver las prioridades del Ministerio de Salud Pública. La Habana.

Ministerio de Salud Pública (2014). Resolución Ministerial No. 40. Crear una Comisión en la Dirección de Ciencia y Técnica del Ministerio de Salud Pública, la que está coordinada por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana.

Molero Osorio, M. (2009). Declaración de Helsinki-Tokio (1964-1975). Blog conozcamos nuestros derechos. Disponible en: http://www.derechosdetodapersona.blogspot.com

OPS (2005). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. Washington DC.

Organización Panamericana de la Salud-Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (2016). *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos.* Cuarta edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Disponible en:https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-ethicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf.

Rothman, D. J. (1995). Research Human: Historical Aspects. In: Reich, W. T. (ed.). *Encyclopedia of Bioethics, Revised Edition*. New York: Georgetown University. The Free Press.

Salas, S. (1996). Estructura y función de los Comités de Ética de la Investigación Clínica. *Cuadernos del Programa Regional de Bioética*, (3), 89-105.

Sharp, S. M. (2001). The Ethical Foundations of Clinical Trials. *Applied Clinical Trials*, 10(4), 48-54.

Tealdi, J. C. (2007). Crisis del marco normativo internacional en las investigaciones biomédicas. *Perspectivas Éticas*, 19, 21. Universidad De Chile. Facultad de Filosofía y Humanidades. Centro de Estudios de Ética Aplicada. Disponible en: http://www.cedea.uchile.cl/pdf/num anteriores/éticabiomédica y globbalizacion.pdf

Vidal, S. (2006). Introducción a la Bioética Institucional: Los Comités hospitalarios de Bioética. En: Garay, O. E. (coordinador). *Bioética en Medicina*. Buenos Aires: Ad-Hoc.

Wechsler, J. (2000). Clinical Trial Controversies Draw Scrutiny. *Applied Clinical Trials*, 9(6), 28-31.

SECCIÓN VII. REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS. DIVULGACIÓN Y PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Gladys Jiménez Rivero
Coordinadora

Capítulo 12. Transparencia de la investigación clínica

Gladys Jiménez Rivero
Ania Torres Pombert

Registro de ensayos clínicos

La investigación clínica es un componente de la investigación médica y de salud destinada a producir conocimientos para prevenir y tratar enfermedades, así como promover la salud humana. Dentro de ella los ensayos clínicos se consideran una de las fuentes de evidencia científicas más importante en cuanto a seguridad y efectividad de las intervenciones en salud. Por esto el acceso a la información sobre los ensayos en ejecución y la publicación de los resultados, una vez terminados, es esencial para una adecuada toma de decisiones. Cada uno de los actores que intervienen en este proceso –investigadores, financiadores de la investigación, responsables de formular las políticas de salud, médicos, pacientes y público en general– necesitan de esta información para guiar la investigación como proceso o tomar decisiones sobre un tratamiento en particular.

En la primera edición del *Journal of Clinical Oncology* en 1983, Tannock and Murphy defendían la idea que "una atención de alta calidad al paciente requiere de información proporcionada por la investigación clínica que esté rigurosamente realizada y reportada". Además, enfatizaban en el poder de realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados y reportar sus resultados, cualesquiera fueran estos (Meyer *et al.*, 2011).

Estos elementos sugieren la necesidad e importancia de diseminar estas investigaciones, desde su planificación y ejecución hasta sus resultados. Solo así puede aspirarse a globalizar el conocimiento de la investigación clínica y mejorar la atención a la salud humana.

Zarin y Tse (2008) plantearon que la transparencia es un proceso continuo que comienza con la documentación de la existencia del ensayo clínico y termina con la divulgación completa del conjunto de datos después de finalizado el ensayo, pasando por diferentes etapas o niveles. Establecen como niveles de transparencia: el registro del ensayo clínico con la publicación de un resumen de los detalles del protocolo y la demostración de la existencia del ensayo, la posibilidad de acceder al protocolo de investigación de forma íntegra, la publicación de un resumen de los resultados del ensayo registrado, la publicación científica de los resultados de la investigación, y el acceso completo al conjunto de datos generados.

Los registros de ensayos clínicos surgen como respuesta de la comunidad científica ante los problemas de manipulación de información y escándalos relacionados con las investigaciones clínicas, así como la tendencia de algunos editores de revistas médicas de reportar selectivamente los resultados de los ensayos clínicos (Cuervo, Valdés y Clark, 2006; Sutton, Duval, Tweedie, Abrams y Jones, 2000). Si se tiene en cuenta que los pacientes donan su tiempo y aceptan someter su salud a riesgos desconocidos es una obligación de los promotores, la conducción ética y el reporte honesto de estas investigaciones (DeAngelis *et al.*, 2004).

Requisito para aspirar a la publicación de resultados de ensayos clínicos

En 2004 el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas publicó un editorial donde establecía que a partir de 2005 *se* consideraría la inscripción del ensayo en una base de datos pública antes de reclutar al primer participante como un prerrequisito para aspirar a la publicación de los resultados de dicho ensayo. Este prerrequisito empezaría a aplicarse para los estudios que iniciaran el reclutamiento el 1 de julio de 2005 o después. Además, para los que hubieran iniciado el reclutamiento antes de esa fecha, el ensayo debía inscribirse antes del 13 de septiembre de 2005 (DeAngelis *et al.*, 2004). Esta posición se esclarecería en sucesivas editoriales, todas disponibles en http://www.icmje.org/news-and-editorials/

La inscripción del ensayo antes de reclutar a la primera persona se conoce como registro prospectivo y se incluye en las "Recomendaciones para la conducción, reporte, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas", documento conocido como "las recomendaciones o requisitos uniformes"que se actualiza de forma anual y se publica en el sitio web del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

En la región de las Américas, en mayo de 2007, el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (Bireme) comunica a todos los editores de las revistas indizadas en las bases de datos LILACS y SciELO que, a partir de agosto de ese mismo año, las revistas que publicaran ensayos clínicos incluyeran en las instrucciones a los autores la recomendación para el registro previo del ensayo y que exigieran el número de identificación de este como condición para la aceptación de los manuscritos y sugerían el texto a mostrar.

De esta forma los autores podrían disponer de los elementos principales para preparar los manuscritos susceptibles de publicación. Las revistas cubanas de ciencias médicas se adhieren a los principios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y algunas de ellas están indizadas en LILACS y SciELO. Por lo que el texto sugerido aparece en Infomed en www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/revistas/recomend_edit_rev_2007_esp.pdf. Además, el re-

gistro obligatorio de los ensayos clínicos está incluido en el *Manual de Normas y Procedimientos* de la Editorial Ciencias Médicas lo que sin dudas favorece el trabajo de los editores.

Por otra parte, el registro se ha incluido en algunas herramientas como es la declaración Consort (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), modificada en 2010, y cuyos elementos se abordaron en el capítulo 2. Esta herramienta, utilizada para evaluar la calidad del reporte de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, establece la verificación del registro donde está inscrito el ensayo y el número o código asignado en este (Moher *et al.*, 2010). Este chequeo permite a los revisores o editores comprobar que el reporte del ensayo tiene en cuenta todos los elementos de su diseño y garantiza que se refieran estos datos cuando sus resultados se reflejan en un artículo para publicarse.

Requerimiento ético

En su constante evolución, el registro de ensayos clínicos se convierte, además, en un requerimiento ético con la modificación de la Declaración de Helsinki en 2008. En esta se estableció que todo ensayo clínico debía inscribirse en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona. En 2013 se produjo una nueva modificación de la Declaración de Helsinki y se sustituyó el término "ensayo clínico" por "estudio de investigación". De esta forma el principio 35 establece que "Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona" (Asociación Médica Mundial, 2013: 4).

Si se tiene en cuenta que uno de los principios de las Buenas Prácticas Clínicas establece que los ensayos deben conducirse de acuerdo con principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que muchos ensayos se realizan siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki, entonces, su inclusión como principio ético marca un punto de partida importante en la adopción del registro de ensayos clínicos como una práctica dentro de la investigación clínica.

Campaña AllTrials

Otros acontecimientos a favor de registrar todos los ensayos clínicos es la campaña AllTrials. Esta campaña, cuyo lema es "todos los ensayos registrados, todos los resultados reportados", es una iniciativa lanzada en 2013 por *Bad Science, British Medical Journal, Centre for Evidence-based Medicine, Cochrane Collaboration, James Lind Initiative* y *PLOS and Sense About Science*. Tienen el apoyo de miles de pacientes, médicos e investigadores alrededor de todo el mundo y de cientos de organizaciones que representan a millones de personas (AllTrials, 2013). AllTrials propone una hoja de ruta para trabajar todos juntos y reparar la medicina. En esta se presentan las iniciativas de la campaña que están en curso y sugiere las acciones que pueden desarrollar las organizaciones para cambiar su entorno (AllTrials, 2017).

Responsabilidades en el cumplimiento con la iniciativa

Ahora bien, en la investigación clínica participa un grupo multidisciplinario de especialistas que se desempeñan en diferentes roles:

- Los promotores de ensayos clínicos como máximos responsables del desarrollo del ensayo y que la mayoría de las veces tienen un interés comercial.
- Los investigadores clínicos que trabajan en las instituciones de salud y que evalúan, reclutan y tratan a los participantes en el ensayo.
- Las agencias reguladoras como representantes del gobierno para garantizar la seguridad y eficacia de las intervenciones de salud que se utilizan en un país.
- Los comités de ética de la investigación como órganos independientes que tienen entre sus responsabilidades asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes implicados en el ensayo, así como proporcionar una garantía pública de esta protección.
- Los editores de las revistas médicas cuya función es publicar los resultados de la investigación científica.

La participación de estos especialistas en el registro estará en dependencia del rol desempeñado en la investigación. Algunos tienen una función determinante como son las organizaciones que manejan los registros y los promotores de los ensayos que tienen la responsabilidad de suministrar los detalles del protocolo de la investigación. Otros como las agencias reguladoras, los comités de ética de la investigación y las agencias financiadoras de los ensayos igualmente desempeñan una importante función en obligar a que se registre el ensayo antes de reclutar a la primera persona, así como mantener actualizada la información de los ensayos registrados. Y, por último, los editores de las revistas pueden contribuir a que las publicaciones contemplen todos los resultados obtenidos, no solo los que puedan favorecer la intervención evaluada. Además, les permite comprender mejor el contexto de los resultados.

Iniciativa de la Organización Mundial de la Salud

La Organización Mundial de la Salud estableció en 2006 la Plataforma de Registros Internacionales conocida

como ICTRP, como respuesta al llamado realizado en la 58 Asamblea Mundial de la Salud "a que establezcan, con carácter voluntario, una plataforma de enlace entre registros de ensayos clínicos a fin de establecer un único punto de acceso a los ensayos y asegurar su identificación inequívoca para que los pacientes, incluidos los grupos de pacientes, las familias y otros interesados tengan un mejor acceso a la información"(Organización Mundial de la Salud, 2005: 135).

Esta iniciativa, de carácter global, tiene como objetivo permitir que la información sobre todos los ensayos clínicos esté disponible en una fuente pública. Su misión es garantizar que todos los involucrados en la toma de decisiones médicas puedan disponer del panorama completo de la investigación. Con esto se pretende contribuir con la transparencia de la investigación y, reforzar la validez y el valor de la base de evidencia científica.

La Organización Mundial de la Salud considera el registro de ensayos clínicos como la publicación de un conjunto de datos, acordados internacionalmente, sobre el diseño, la conducción y la administración de ensayos clínicos. Esta información se publica en un sitio web de acceso público y es administrado por una organización que cumple con los estándares de la Organización Mundial de la Salud bajo los cuales se otorga la designación de registro primario. Los estándares abarcan las áreas de contenido, calidad y validez, accesibilidad, identificación inequívoca, capacidad técnica; y administración y gobernanza (World Health Organization, 2018).

En el área de contenido refleja las consideraciones relacionadas con el registro prospectivo y el conjunto de datos a mostrar; el área de calidad y validez contiene los elementos relacionados con los procedimientos normalizados de trabajo y la trazabilidad ante los cambios en los datos que se muestran; en el área de accesibilidad refleja la necesidad de estar disponibles 24 h al día los siete días de la semana y que el registro, además de inglés, muestre los datos en los idiomas del país donde presta sus servicios; en el área de identificación inequívoca se refleja la necesidad de garantizar que el ensayo se registre una única vez en un mismo registro; en el área de capacidad técnica se establecen las consideraciones para garantizar la transferencia de los datos al portal de la plataforma en inglés, así como la seguridad de los datos y en el área de administración y gobernanza donde se refleje la estructura de gobierno y la condición "sin fines de lucro" que debe cumplir la organización que maneje el registro y las consideraciones sobre la necesidad de tener el apoyo de alguna entidad nacional como puede ser el Ministerio de Salud u otro organismo nacional o regional (World Health Organization, 2018).

Investigaciones a registrar

La Organización Mundial de la Salud establece que:

> […] un ensayo clínico es cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones sanitarias a fin de evaluar los efectos en los resultados sanitarios. Un ensayo clínico también puede hacer referencia a un ensayo clínico de intervención. Las intervenciones incluyen, pero no se limitan a fármacos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos, procedimientos radiológicos, dispositivos, tratamientos conductuales, cambios en el proceso de atención, atención preventiva, etc. Esta definición incluye ensayos de fase I a fase IV. (World Health Organization, 2018: 43).

Cualquier investigación clínica que cumpla con esta definición debe publicar sus datos en un registro de ensayos clínicos antes de reclutar al primer sujeto de investigación.

Responsable de registrar los datos de los ensayos

El máximo responsable de la información que se publica es el promotor del ensayo. Por lo que debe proveer datos completos, precisos y útiles al momento de la inscripción inicial, así como mantener esta información actualizada una vez que el ensayo esté registrado. Solo de esta forma puede garantizarse la transparencia en la investigación.

Cuando el ensayo se realiza en varios países puede suceder que las regulaciones de los diferentes países establezcan la necesidad de utilizar un registro en particular y en ese caso el promotor debe cumplir con los requisitos reguladores. Entonces debe incluir todos los identificadores del ensayo en los diferentes registros como identificadores secundarios para facilitar la identificación inequívoca del ensayo.

Conjunto de datos estandarizados para el registro del ensayo clínico

El conjunto de datos, establecidos inicialmente con 20 elementos, se basa en los detalles del protocolo. Esta información fue ampliada a 24 elementos en 2017 (Tabla 12.1).

Algunos de estos elementos de datos se desagregan en varios campos a nivel de la base de datos por tener un concepto multidimensional. Un ejemplo lo constituye el elemento de dato 15 que, en los estándares de la Plataforma de Registros Internacionales (International Committee of Medical Journal Editors, 2018: 41) en su apéndice A recomiendan desagregarlo en estos campos:

- Tipo de estudio: intervencional y observacional.
- Diseño del estudio: caracterización en función de:
  - Asignación: un solo grupo, controlado aleatorizado o no controlado aleatorizado.
  - Enmascaramiento: abierto o, ciego.

Tabla 12.1. Conjuntos de datos establecidos por la Plataforma de Registros Internacionales

No.	Elemento de dato	Definición
1	Registro primario e identificación del ensayo	Nombre del registro primario y código o número asignado en él
2	Fecha de registro	Fecha en que se registró el ensayo
3	Identificadores secundarios del ensayo	Otros identificadores que puede tener el ensayo junto con la organización que haya asignado ese identificador
4	Fuentes de financiamiento	Principales fuentes de soporte monetario o material para el ensayo
5	Promotor principal	Promotor principal del estudio
6	Otros promotores	Organizaciones que de acuerdo con el promotor principal tienen alguna responsabilidad en el ensayo
7	Contacto para preguntas generales	Nombre, apellidos, dirección teléfono y correo electrónico de la persona que puede atender preguntas de carácter general, incluyendo información sobre el estado del reclutamiento
8	Contacto para preguntas científicas	Nombre, apellidos, dirección teléfono y correo electrónico de la persona que puede atender preguntas de carácter científico. Responsabilidad del liderazgo científico del estudio
9	Título público	Nombre con el que se conoce el protocolo en la práctica diaria
10	Título científico	Título oficial del protocolo
11	Países de reclutamiento	Países que reclutan los participantes en el estudio
12	Condición médica o problema de salud que se estudia	Enfermedad que se estudia. Si el estudio se realiza en voluntarios sanos, entonces se refleja la enfermedad a la que estará dirigida estudios posteriores
13	Intervenciones	Descripción de cada grupo del ensayo. Para cada grupo debe especificarse el nombre de la intervención, dosis, frecuencia, vía de administración y duración total
14	Criterios de inclusión y exclusión de los participantes	Criterios de selección, inclusión y exclusión, de los participantes, incluyendo la edad y el género
15	Tipo de estudio	Características del estudio relacionadas con el tipo de estudio, el diseño y la fase
16	Fecha de primer incluido	Fecha de primer paciente reclutado en el estudio
17	Tamaño de muestra	Total de participantes que se requieren para el estudio (previsto) y total de pacientes que se reclutan (final)
18	Estado del reclutamiento	Estado del reclutamiento (sin iniciar, reclutando, suspendido, completo, otro)
19	Resultados primarios	Principales eventos, variables o experiencias que se miden para evaluar las intervenciones. Para cada resultado debe reflejarse su nombre, forma de medición y los tiempos de esa medición
20	Resultados secundarios	Similar a los resultados primarios
21	Revisiones éticas	Datos sobre las evaluaciones éticas que se realizan a los ensayos y datos de contacto de los comités de ética que realizan estas evaluaciones
22	Fecha de fin de estudio	Fecha de última recolección de datos para el último sujeto incluido en el estudio
23	Resumen de resultados	En un plazo de 12 meses después de finalizado el estudio, debe incluirse un resumen de los resultados o un enlace a un resumen de los resultados almacenado en el registro del ensayo. El resumen debe incluir las características basales de los sujetos incluidos, el flujo de participantes, los eventos adversos, los resultados de las variables primarias y secundarias y un enlace al protocolo final aprobado del estudio y otros documentos y metadatos del estudio como pueden ser las hojas de información al sujeto y el consentimiento informado y el plan de análisis estadístico, entre otros.
24	Plan de intercambio de datos	Definir si se intercambiaran los datos individuales de los participantes en el estudio y bajo qué condiciones se realizará el intercambio.

Fuente: Conjunto de datos del registro de ensayos. Versión 1.3.1. Normas internacionales para los registros de ensayos clínicos. Versión 3.0.

  - Control: placebo, activo, no controlado, histórico o comparación de dosis.
  - Asignación: simple, paralelo, cruzado, factorial, secuencial u otro.
  - Propósito de la intervención: tratamiento, diagnóstico, prevención, detección precoz u otro.
- Fase: 0, 1, 1-2, 2, 2-3, 3, 4, no aplicable.

Por otra parte, cada registro de ensayos clínicos puede incluir otros elementos que considere de interés. Por ello en el portal de la plataforma, para cada ensayo, se incluye la dirección de los datos originales. Además, al portal los datos se envían en idioma inglés, y en los registros primarios cuya lengua materna no sea el inglés, los datos se muestran en ambos idiomas.

Si bien en sus inicios el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas estableció requisitos para validar los registros de ensayos clínicos, a partir de la creación de la Plataforma de Registros Internacionales acepta los ensayos de los registros primarios (International Committee of Medical Journal Editors, 2018). El portal de búsqueda de la plataforma se lanzó en mayo de 2007 con los datos de tres registros y en enero de 2019, se muestran los ensayos de los 16 registros primarios, entre ellos el cubano, y el de ClinicalTrials.gov.

El registro de ensayos clínicos en Cuba

En Cuba en el 2007 se crea el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (www.rpcec.sld.cu), desarrollado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y con la colaboración de Infomed, ambas instituciones pertenecientes al Ministerio de Salud Pública. Luego de cuatro años de trabajo, el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos se convierte, en febrero de 2011, en el primer "registro primario" en español e inglés, y en el primero de América en obtener esta condición, si bien en la región, desde 2000, existe el registro ClinicalTrials.gov, desarrollado por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, que es un proveedor de datos de la Plataforma de Registros internacionales y está validado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Para utilizar la información que aparece en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos no es necesario ser un usuario del sitio. Todos los ensayos registrados están visibles al público en los dos idiomas, español e inglés. Solo los promotores requieren ser usuarios del sitio para inscribir sus ensayos.

Para la inscripción del ensayo en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos debe seguir estos pasos:

- El promotor, que es usuario del sitio, debe completar la información de los formularios del ensayo en los dos idiomas, español e inglés. Una vez completados los formularios, debe enviarlos a revisión.
- El equipo de revisión del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos revisa los datos suministrados en cuanto a completamiento, consistencia y coherencia y elabora un informe.
- Si la revisión es exitosa, al ensayo se le asigna una fecha y un código, este último denominado Código del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Estos datos se reflejan en los dos formularios y ambos quedan visibles al público. Esta acción se denomina "Registro del ensayo" y se comunica al promotor junto con el informe.
- Si la revisión detecta dificultades, el promotor, además del informe, recibe los formularios para solucionar los problemas detectados. Una vez corregidos los formularios, el promotor debe enviarlos a revisión nuevamente.

Como puede apreciarse solo en el tercer paso es que el ensayo queda asentado en la base de datos y visible a todos.

Si bien el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos permite cumplir con el requisito establecido por las revistas médicas nacionales e internacionales para publicar los resultados de ensayos clínicos y, con el requisito ético planteado en la Declaración de Helsinki, aun no se logra inscribir todos los ensayos y los que lo hacen no mantienen su información actualizada. Por ello en el país se han establecido diferentes resoluciones. Hasta febrero de 2019 en Cuba existen tres resoluciones que abordan el tema:

- Resolución 70 de 2014 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos: esta resolución, vigente desde febrero de 2015, establece como requisito para emitir el certificado de autorización de inicio de un ensayo clínico su registro en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Todos los resuelvos de esta resolución están dirigidos a las diferentes actividades relacionadas con el registro del ensayo y su relación con el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Esto ha garantizado el registro prospectivo de los ensayos clínicos que son autorizados por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.
- Resolución 435 de 2017 del Ministerio de Salud Pública: esta resolución, que aprueba el reglamento de los ensayos clínicos en Cuba, en su artículo 16 establece que todo ensayo clínico se registra en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos antes de la inclusión del primer participante. Además, en su artículo 17 de-

clara que el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos establece los requerimientos técnicos y metodológicos para el registro.

– Resolución 14 de 2018 del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos: esta resolución aprueba el "Procedimiento de implementación" del "Reglamento de ensayos clínicos en Cuba", puesto en vigor por la Resolución No. 435/17 del Ministerio de Salud Pública y en su artículo 6 establece que los comités de ética de la investigación deban contar en sus evidencias con el Código del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos para cada ensayo clínico aprobado. Esto permite que no solo los ensayos aprobados por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos estén registrados, sino que todos los que se realicen en el sistema de salud también lo hagan. Además, en los artículos 25, 26, 27, 28 y 29 establece las consideraciones sobre el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. El artículo 25 establece que el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, como registro primario, se rige por las pautas establecidas por la Organización Mundial de la Salud, los artículos 26, 27 y 28 establecen lo relacionado con el proceso de aplicación (información y plazos de tiempo), y el artículo 29 establece lo relacionado con el proceso de actualización ante modificaciones aprobadas para los ensayos registrados, así como la que debe ocurrir al menos cada 12 meses. En el artículo 31 establece el incumplimiento de los artículos anteriores como una no conformidad y en el artículo 34 establece el tratamiento y las acciones a realizar para las no conformidades.

Como puede apreciarse estas regulaciones abarcan el proceso de registro de los ensayos clínicos que se realizan en el país. De igual forma debe procederse para garantizar la implementación del resto de los niveles de transparencia.

La divulgación de resultados: el reporte resumido

Cuando los investigadores emprenden un ensayo clínico, se comprometen a realizarlo y a notificar los resultados en conformidad con los principios éticos básicos. Esto incluye la preservación de la precisión de los resultados y la publicación de los resultados positivos y negativos. (Asociación Médica Mundial, 2013: 8).

Sin embargo, una proporción significativa de la investigación sanitaria no se publica y, aun cuando se realiza, algunas publicaciones no son de acceso libre y gratuito y en otros casos los investigadores no publican todos los resultados. La presentación selectiva de informes, independientemente del motivo, conduce a una visión incompleta y distorsionada de los ensayos y sus resultados (Ghersi *et al.*, 2008).

Por ello, como otro nivel de transparencia, se propone el reporte resumido de los resultados de todos los ensayos registrados. Se proponen bases de datos que contengan un resumen de los hallazgos del ensayo teniendo en cuenta los pacientes reclutados, los análisis de las variables principales y secundarias, así como el análisis de la seguridad de las intervenciones evaluadas. Estos criterios se basan en los datos que, sobre el diseño y conducción del ensayo, se publican en el registro del ensayo. Además, coinciden con los sugeridos en los estándares para el reporte de ensayos como el Consort al que se adhieren revistas médicas relevantes y organizaciones líderes en la publicación científica.

En septiembre de 2008 apareció la primera base de datos para publicar un resumen de los resultados de los ensayos clínicos. Esta base pertenece al registro ClinicalTrials.gov la que tiene en cuenta todos los elementos descritos con anterioridad.

En abril de 2015, la Organización Mundial de la Salud, publicó una declaración sobre la divulgación pública de los resultados de los ensayos clínicos. En esta, además de reafirmar el imperativo ético de reportar los resultados de los ensayos clínicos, definió los tiempos para realizar esta acción, hace un llamado a reportar los resultados de los ensayos más antiguos que no están publicados y propone medidas para mejorar el vínculo, a nivel de la base de datos, entre el ensayo registrado y la publicación de sus resultados (Moorthy, Karam, Vannice y Kieny, 2015).

Este trabajo tuvo una continuación en las reuniones de la red de registros de la plataforma realizadas en 2015 y 2017. Un año más tarde se actualizan los estándares y el conjunto de datos a mostrar (véase acápite "Buenas prácticas de publicación para la comunicación de las investigaciones médicas patrocinadas por compañías farmacéuticas"). Se introducen todas las aprobaciones éticas y el reporte resumido de los resultados. Se considera el tiempo a la terminación del ensayo, los datos de contacto y la fecha de aprobación del estudio por cada Comité de Ética de la Investigación, el flujo de pacientes del estudio, sus características basales, los resultados primarios y secundarios obtenidos, así como el reporte de seguridad. Además, se incluye la declaración sobre el plan de intercambio de datos del estudio.

En relación al reporte resumido de resultados, el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas no considera como una publicación previa, la publicación de los resultados de los ensayos en cualquier registro que cumpla con los criterios establecidos si los resultados se limitan a un resumen estructurado breve (de 500 palabras) o tablas (para incluir a los participantes del ensayo inscritos, las características basales, los resultados primarios y secun-

darios y los eventos adversos) (International Committee of Medical Journal Editors, 2018). Estos elementos se corresponden con el elemento de datos 23 (véase Tabla 12.1). Luego no existe el temor que al reportar los resultados en el registro de ensayos clínicos, las revistas no acepten los manuscritos para la publicación.

La publicación de resultados de ensayos clínicos: normativas y recomendaciones

Se conoce que la actividad de ensayos clínicos, a nivel global, se caracteriza por un sesgo importante en la publicación de sus resultados. Su manifestación más notable es la preferencia por divulgar los con resultados favorables a la intervención que se estudia. Esta realidad responde, en gran medida, a los intereses de la industria farmacéutica que se inclina por ocultar los resultados desfavorables, pues atentan contra sus estrategias comerciales (Hwang, 2016). Sin embargo, no es justo atribuir este fenómeno solo a ella.

En muchos casos ni los propios investigadores ni los editores se motivan por estos resultados, para muchos tildados de negativos cuando en realidad, todos los resultados son positivos para el desarrollo de la ciencia. Este concepto resulta dañino para la conformación de la base de evidencias que se requiere para la toma de decisiones en salud. Los comités editoriales de las revistas deben priorizar la publicación de estudios bien diseñados y conducidos, de acuerdo con todos los principios éticos y científicos establecidos (Alfonso, 2006), y los que aborden problemas de salud verdaderamente importantes para la humanidad en general o para la comunidad a la que se dirige la publicación.

Tan importante es conocer sobre la eficacia y seguridad demostrada de una intervención médica, como el caso contrario. La divulgación de esos resultados evitaría repetir innecesariamente estudios, exponer a otras personas a los mismos riesgos potenciales e incurrir en un gasto adicional de recursos. Para comprender la importancia de divulgar los resultados desfavorables es conveniente enfatizar en ejemplos, tal como el de los ensayos clínicos realizados en la década de los años setenta del siglo xx que demostraron que la lidocaína disminuía la supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio. No obstante, este medicamento se continuó usando por veinte años más hasta que se publicaron los resultados de esos estudios (Guerra, 1998).

Pero la tendencia a publicar los resultados favorables tiene otras aristas. Las publicaciones disponibles no están libres de otros sesgos, ya es conocimiento generalizado que los ensayos clínicos son objeto, en muchas ocasiones, de prácticas no científicas. Se ha conocido por el predominio del reporte selectivo de resultados, la presencia de métodos insuficientemente descritos, la marcada diferencia entre el tamaño de muestra prestablecido y la cantidad de pacientes incluidos, el enmascaramiento de los efectos secundarios, las modificaciones al medicamento de comparación (dosis y patrón de prescripción), la ausencia de declaración de conflictos de intereses, la manipulación de datos estadísticos, la poca información sobre el tipo de aleatorización y las técnicas de enmascaramiento, la autoría fantasma, entre otros.

En los últimos años, se ha publicado gran cantidad de investigaciones documentales sobre la manipulación de las variables de respuesta. En ellas se ha demostrado que las variables se omiten, se agregan o se intercambian de primarias a secundarias y viceversa o se modifica su tiempo de medición (Fei, Xinmei, Sheng, Hongxi, Qiang, Xichun, 2017; Jones, Keil, Holland, Caughey, Platts-Mills, Jones, 2015; Scott, Rucklidge, Mulder, 2015).

A favor de identificar y revelar esta problemática, el Centro de Medicina Basada en Evidencias de Oxford creó el proyecto COMPAREtrials para monitorear todos los ensayos publicados en cinco de las principales revistas médicas del mundo (*New England Journal of Medicine, JAMA, The Lancet, Annals of Internal Medicine, British Medical Journal*). En su modo de funcionamiento este programa compara informes de ensayos con su protocolo o registro previo, verificando los resultados que no se informan o que se agregan y ante discrepancias detectadas envían cartas de denuncia a las revistas con la intención de que estas las publiquen (Goldacre, Powell-Smith, 2016). Esta iniciativa constituye un ejemplo para la comunidad científica y, al mismo tiempo, sirve como acicate para la búsqueda de mejores prácticas científicas.

Sin embargo, el problema principal no parece estar en la decisión de publicar el resultado si es favorable al finalizar el ensayo o publicar bajo criterios de ocultación, manipulación o divulgación selectiva de resultados o que las revistas decidan por una u otra publicación. La problemática se origina en la propia etapa inicial del estudio. Es común que en los contratos establecidos entre las partes involucradas en el estudio no se preste por igual la atención a los temas relacionados con la política de divulgación de resultados, que a los de diseño y conducción del ensayo. En no pocos casos se limitan las libertades de los investigadores relacionadas con el acceso, procesamiento y divulgación de los datos; es habitual que los promotores se reconozcan como propietarios de los datos o se indique categóricamente la obligación de solicitar su autorización para publicar los resultados (Gotzsche, Hrobjartsson, Johansen, Haahr, Altman, Chan, 2006). En otros casos los contratos conceden a los promotores del estudio, la libertad de eliminar información de las publicaciones o simplemente retrasarlas en función de sus intereses (Quick, 2001).

Los ejemplos anteriores ilustran de manera inequívoca la situación de la publicación de resultados de ensayos clínicos. Sin embargo, esto no es sinónimo de falta de normalización de la actividad; muestra que la práctica está totalmente divorciada de las normativas y recomendaciones establecidas internacionalmente. Si una actividad se ha analizado y consensuado en el marco de la investigación clínica es precisamente la publicación de resultados de ensayos clínicos. La preocupación por la divulgación de estos resultados se ha plasmado en un grupo importante de documentos generales y específicos.

Entre los documentos generales se encuentran los "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos" conocidos como Declaración de Helsinki; las "Recomendaciones para la conducción, reporte, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas" del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, para muchos conocidas como requisitos uniformes o normas de Vancouver; y las "Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos" del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

Otros vinculados más específicamente con la actividad, son las "Normas consolidadas para las publicaciones de ensayos clínicos", referidas anteriormente y conocidas como Consort; y las "Buenas prácticas de publicación para la comunicación de las investigaciones médicas patrocinadas por compañías farmacéuticas" *(Good Publication Practice for Communicating Company-Sponsored Medical Research,* conocidas como *GPP).* Además de la "Norma para elementos del protocolo de ensayos de intervención" *(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* conocida como SPIRIT), que aunque su objetivo no es estandarizar el proceso de publicación, resulta importante a tales efectos. El SPIRIT comprende el acápite "Ética y diseminación" que establece concebir la política de publicación y sus posibles restricciones desde la planificación del ensayo.

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki

Quizás el primer ejemplo debe ser siempre la Declaración de Helsinki, sobre la base de sus principios se escriben los protocolos de ensayo clínico tal como declaran en su sección sobre ética. Lo mismo sucede con los artículos de investigación que se publican en las revistas científicas. Sin embargo, la adherencia a estos principios no siempre se cumple, es más estricta cuando se trata de los elementos que afectan directamente al ser humano, aun cuando la declaración es precisa e indica que debe ser considerada como un todo y que un párrafo tiene que aplicarse consecuentemente respecto al resto.

Dos secciones de la declaración enfatizan en la política de divulgación de resultados. Una de estas es la que está relacionada con "Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados"; que en su principio 35 establece el registro prospectivo del ensayo, lo cual se vincula directamente con la publicación en tanto que este se considera como una precondición (Asociación Médica Mundial, 2013). El principio 36 es más específico, pues aborda la publicación desde el punto de vista de las partes involucradas y sus obligaciones al plantear que:

> Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación (Asociación Médica Mundial, 2013).

Esta sentencia, que es muy clara en las obligaciones de investigadores y cuerpos editoriales de las revistas respecto a publicar, deja entrever la obligación de los promotores de conceder libertad a los investigadores para acceder a los datos cuando los insta a cumplir con su deber de divulgar los resultados de una manera ética. La obligación de estos puede verse también dentro del concepto de auspiciadores que, si bien es muy amplio, considera a todos los que de alguna manera colaboran con la investigación ya sea porque contribuyen o financian, de manera total o parcial.

Otro mensaje implícito en esta sentencia se dirige a las revistas. Aceptar las normas éticas implica conducir procesos de evaluación más objetivos y menos pasivos. Se trata no solo de exigir el código de registro sino de verificarlo, además de revisar información sobre el financiamiento y los conflictos de intereses, de manera que sean capaces de identificar algún conflicto no declarado. Probablemente este no sea un documento familiar para algunos editores de revistas médicas, pero, aunque la declaración plantea que está destinada principalmente a los médicos, debe conocerse por todos los que de una u otra forma se vinculan a la investigación con seres humanos.

Teniendo en cuenta que la declaración es una concatenación de principios interrelacionados, el principio 35 refuerza lo establecido en la sección "Consentimiento informado" en su principio 26. Este declara que todos los participantes en un ensayo clínico deben ser informados sobre los resultados generales del estudio y significa que entre las obligaciones éticas de las partes, está garantizar este derecho a las personas que participan en el ensayo (Asociación Médica Mundial, 2013).

Aunque la Declaración de Helsinki es específica para las investigaciones médicas en seres humanos, solo plantea los principios. Estos no son más que nociones en términos generales, más bien enfocados al qué hacer y no al cómo y es por esto que requiere del apoyo de otras normativas.

Pautas éticas internacionales del CIOMS para la investigación relacionada con la salud de seres humanos

Un documento con un corte muy similar a la Declaración de Helsinki, concebido en 1982, es el que recoge las pautas éticas del CIOMS. Este también se concibió con la intención de proporcionar un patrón ético aceptado internacionalmente con un marcado interés en la investigación en entornos de escasos recursos. La primera pauta se refiere al valor social y científico que debe justificar una investigación relacionada con la salud humana y enfatiza en que la diseminación de sus resultados es esencial para la obtención de ese valor social (OPS, CIOMS, 2016).

En la pauta 24, relacionada con la "Rendición pública de cuentas sobre la investigación relacionada con la salud", establece la obligación de cumplir con la ética de la publicación de resultados. Enfatiza también en el registro previo de los estudios y también el registro retrospectivo para los ensayos pasados, en el establecimiento necesario de la política de intercambio de datos y la publicación de resultados favorables como desfavorables y no concluyentes (OPS, CIOMS, 2016).

Por otra parte, subraya que el valor social de la investigación, respaldado por su publicación, contribuye no solo a maximizar los beneficios que aporta a la salud, minimizar los riesgos para futuros participantes en los ensayos y reducir los sesgos en la toma de decisiones, sino también a mejorar la eficiencia en el financiamiento de actividades de investigación y desarrollo (OPS, CIOMS, 2016).

Un elemento que distingue a las pautas del CIOMS es, precisamente, el sentido de responsabilidad compartida en el cumplimiento de las normas éticas. En cada pauta se responsabilizan, en mayor o menor medida, a los investigadores clínicos y profesionales de la salud en general, patrocinadores de empresas farmacéuticas u otras entidades, comités de ética de la investigación, autoridades de salud, financiadores, entes reguladores y formuladores de políticas, además de los directores y editores de revistas. Este aspecto resulta esencial, pues una de las causas de la problemática actual puede estar dada por la responsabilidad fragmentada (en el tiempo y el espacio) de las partes involucradas en el proceso de ensayo clínico. Al respecto la pauta 24 refiere que:

> […] los investigadores no deben firmar convenios que interfieran de forma indebida con su acceso a los datos o la posibilidad de analizar estos de forma independiente, preparar manuscritos o publicarlos […]. El conocimiento resultante de la investigación debería ponerse al alcance de las comunidades en las cuales se realizó la investigación, ya sea a través de su publicación en revistas científicas o por medio de otros canales (OPS, CIOMS, 2016).

Recomendaciones para la conducción, reporte, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

Las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas son otro ejemplo de normativa de corte general. En este caso se trata de un documento establecido en el contexto editorial y dirigido fundamentalmente a las revistas médicas, pero es también de referencia obligada para las partes involucradas en un ensayo clínico, pues incluye varios aspectos específicos para este tipo de estudio. La primera edición de este documento se estableció en 1978 como una guía para que los editores resolvieran las cuestiones más difíciles que enfrentaban en su práctica habitual y que los autores contaran con un estándar para la presentación de manuscritos.

En su última actualización de 2018 se ratificó la "Sección L. Ensayos clínicos" en el acápite relacionado con elementos de edición y publicación. En esta se establecen los aspectos relacionados con la política del registro, al igual que la declaración de intercambio de datos que se aborda en el acápite "El acceso a los datos del ensayo". Un elemento distintivo de esta normativa respecto al registro es que ofrece una definición de lo que constituye la inclusión del primer participante, y es el momento en que se firma el consentimiento informado. Por otra parte, contribuye con su cumplimiento en la medida en que exhorta a los promotores a mantener los registros actualizados con información de las publicaciones sucesivas de resultados (International Committee of Medical Journal Editors, 2018).

El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas pondera la importancia del registro prospectivo porque contribuye a minimizar la publicación y el reporte selectivo de resultados. No obstante, refiere que, en casos excepcionales, en que por determinadas razones se acepte el registro retrospectivo, el autor debe explicar cuándo se hizo y la razón de la demora, y el editor debe publicar una sentencia que explique el motivo de la excepción. Por otra parte, la exigencia de que el protocolo esté disponible para ser compartido (International Committee of Medical Journal Editors, 2018), facilita las comprobaciones necesarias entre los datos del registro previo y las publicaciones.

Esta normativa incluye otras recomendaciones de interés en su segundo capítulo sobre los roles y responsabilidades, que es válido retomar para los ensayos clínicos. Un elemento esencial es la definición de autoría que es ampliamente conocida y utilizada en el contexto de las ciencias de la salud; el otro aspecto es el manejo de los conflictos de intereses. Establece que los autores de estudios financiados por un patrocinador con intereses comerciales en los resultados, deben dar fe que han tenido completo acceso a los datos y que son responsables por la integridad y exactitud de estos (International Committee of Medical Journal Editors, 2018).

El tercer acápite comprende otras indicaciones que, aunque no son exclusivas para los ensayos clínicos, se aplican a ellos. Algunas de las más notables se refieren a no enviar un manuscrito a dos o más revistas de manera simultánea y no realizar una publicación doble sin mencionar la publicación previa. Respecto a esta última refiere que, previo acuerdo entre el editor y el autor, pueden publicarse doble los artículos históricos, los que constituyan un hito en el desarrollo de algún área del conocimiento o los que por su importancia y por haberse publicado en una lengua restringida, requieran una traducción para alcanzar una mayor audiencia. La norma explicita que en esta situación no se incluyen los resúmenes a eventos, las cartas al editor, los *preprint* y los reportes de resultados en registros de ensayos clínicos con resúmenes de hasta 500 palabras y algunas tablas cuyo contenido también están bien definido en las recomendaciones (International Committee of Medical Journal Editors, 2018).

Otra manifestación de publicación secundaria aceptable, en el caso particular de los ensayos clínicos, se refiere a los análisis secundarios de la misma investigación, es decir, a partir de los registros primarios del mismo conjunto de datos. En cualquiera de los casos la aceptación de publicaciones secundarias debe reunir las condiciones que el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas ha establecido, como, por ejemplo, que la segunda publicación debe hacer referencia a la primera y en el caso de los ensayos debe declarar el código de registro de la investigación original International Committee of Medical Journal Editors, 2018).

El cuarto acápite, relacionado con la preparación y envío del manuscrito, también incluye como especificación para los ensayos clínicos el uso del Consort. Sin dudas, este es el documento normativo que con mayor énfasis describe cómo debe ser una publicación de ensayos clínicos, pero a diferencia de los anteriores no aborda el proceso desde su definición conceptual, sino que se utiliza para concebir la publicación, más allá de los elementos que se hayan considerado previamente. Los elementos exigidos por el Consort se abordaron en el capítulo 2, considerando que constituye una herramienta imprescindible para el desarrollo de la competencia informacional relacionada con la ampliación, restructuración y generación de nuevo conocimiento (International Committee of Medical Journal Editors, 2018).

Otro documento de referencia que contribuye a la normalización de la publicación de resultados de un ensayo clínico es la lista de chequeo SPIRIT. Esta norma establece requerimientos básicos que deben declararse en el protocolo; entre ellos, los que están relacionados con la ética y diseminación. La obligación de declarar estos aspectos en el protocolo obliga a las partes al análisis y consenso sobre ellas, antes del inicio del estudio.

Norma para elementos del protocolo de ensayos de intervención (SPIRIT)

El SPIRIT establece que debe existir una política de diseminación de los resultados que incluya un plan para la publicación con las acciones de investigadores y promotor del estudio, las vías de publicación a utilizar y cualquier elemento de intercambio de datos. Es en este momento donde debe declararse si existe alguna restricción de publicación; es conocido que tanto el medio como el momento de publicación pueden interferir con objetivos relacionados con la propiedad intelectual y es preciso considerar estos aspectos *a priori* (Chan *et al.*, 2015).

Otro acápite del SPIRIT que resulta de interés a los efectos de las responsabilidades de las partes y que se relaciona con la divulgación de información, aunque indirectamente, es el de modificaciones al protocolo. En este caso lo interesante es que se estipula que debe haber un plan de comunicación de las modificaciones para cada una de las partes y en estas se especifica a los registros de ensayos y a las revistas, lo que permite hacer un análisis inverso y señalar una vez más las responsabilidades de las revistas en este proceso como un ente activo, con la obligación de verificar y analizar los datos, y no como un simple receptor y difusor de artículos de investigación (Chan, *et al.*, 2015).

Sobre el protocolo de ensayo clínico es oportuno regresar a las pautas CIOMS para puntualizar que estas incluyen

en uno de sus apéndices los elementos que deben contener este y otros documentos relacionados con el estudio. Al respecto precisa que, sobre todo los protocolos de estudios patrocinados por la industria, tienen que estar respaldados por un contrato que estipule quién tiene los derechos a publicar los resultados (OPS, CIOMS, 2016).

Buenas prácticas de publicación para la comunicación de las investigaciones médicas patrocinadas por compañías farmacéuticas

Las buenas prácticas de publicación, establecidas para la comunicación de resultados de investigaciones patrocinadas por la industria, constituyen también un documento de referencia para las partes involucradas en el proceso. Se establecieron en 2003 porque los representantes de la industria consideraron insuficientes los requisitos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y el Consort. Disponibles en su tercera edición de 2015 (GPP3) están concebidas bajo 10 principios y contienen un apéndice con las recomendaciones estructuradas en cinco secciones (Battisti *et al.*, 2015):

- Procesos de publicación.
- Roles y responsabilidades conciliados en acuerdo escrito.
- Recomendaciones para diferentes tipos de presentaciones y publicaciones.
- Estándares para el reporte de resultados.
- Intercambio de datos.

El primero de los principios que promulgan apunta a garantizar una publicación ética, responsable, completa y oportuna del diseño y los resultados de un ensayo clínico. Sobre este se promueven los otros, relacionados con: la importancia de apoyarse también en lo establecido por otras normativas y leyes; la atención y cumplimiento de requisitos de las revistas y congresos; la definición de la estrategia de publicación por un grupo multidisciplinario formado por las partes involucradas en el ensayo, idealmente antes de comenzar la investigación; la elaboración de un documento escrito en ese momento o antes de iniciar el proceso de publicación, con los derechos, roles, requisitos y responsabilidades de autores y colaboradores; el derecho de los autores y colaboradores a acceder a todos los datos requeridos del estudio, incluyendo el protocolo de ensayo clínico; la responsabilidad de los autores con todas las formas de divulgación de todos los resultados del estudio; la declaración completa de la contribución intelectual de cada autor, la cual debe ser suficiente en diferentes etapas de la investigación; la declaración del rol del promotor u otras organizaciones con intereses comerciales o no, y la divulgación de conflictos de intereses de todos los autores y colaboradores (Battisti *et al.*, 2015).

La primera sección, procesos de publicación, establece la conformación de un comité directivo de publicación con carácter multidisciplinario y promovido por el promotor que defina los roles y responsabilidades de cada parte y elabore un plan de publicación de los resultados. El plan de publicación debe tener en cuenta la publicación de resultados favorables y desfavorables; la evasión de publicaciones redundantes o duplicadas; la prioridad de la publicación primaria y la determinación de publicaciones secundarias (segunda publicación con reportes adicionales de objetivos exploratorios o secundarios, análisis de subgrupos, revisiones sistemáticas y traducciones) siempre y cuando sean para dar respuesta a necesidades clínicas puntuales y reconociendo la publicación original. Otros aspectos a considerar dentro del plan se refieren al medio y al momento de publicación de los resultados, teniendo en cuenta el tipo de intervención (en investigación, registrada o discontinuada) y los criterios para la publicación prematura y redundante (Battisti *et al.*, 2015).

Los requisitos de registro prospectivo, la evasión del plagio en cualquiera de sus variantes y la documentación que debe conservar el promotor como evidencias del proceso de planeación de la publicación, también están establecidos en el primer acápite de estas recomendaciones (Battisti *et al.*, 2015).

La segunda sección, relacionada con los roles y las responsabilidades, establece que debe elaborarse un acuerdo escrito entre autores y promotores que incluya los aspectos abordados anteriormente, además de otros como el acceso total a los datos de los ensayos, que deben proveer los promotores a los autores; el concepto de autoría basado en los criterios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y las diferencias con los criterios de contribución y agradecimientos; la política de reembolso y pago a los autores; el uso de los escritores médicos profesionales (*medical writers*) y todas las declaraciones de relaciones entre los autores y otras entidades, comerciales o no, vinculadas el estudio. En este caso las Buenas Prácticas de Publicación no consideran el término "conflicto de intereses" a diferencia del resto de los documentos normativos (Battisti *et al.*, 2015).

Aspectos relacionados con tipos específicos de publicaciones y presentaciones se abordan en la tercera sección, recomendaciones para diferentes tipos de presentaciones y publicaciones. Se hace referencia a las publicaciones primarias y a las secundarias (duplicadas y redundantes) cuyos criterios se corresponden, en términos generales, con los aspectos tratados en el acápite "Recomendaciones para la conducción, reporte, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas del Comité Internacional

de Editores de Revistas Médicas". Además, se exponen recomendaciones para los artículos de revisión y las revisiones sistemáticas. El otro tipo de publicación son las presentaciones en congresos, sobre estas sobresale que el criterio de autoría debe ser el mismo que para los artículos, salvo casos excepcionales, y que de acuerdo con los requisitos del congreso y al cumplimiento de los derechos de autor se permite repetir una presentación en más de un evento con la intención de llegar a una audiencia específica. Para estas presentaciones en eventos también debe declararse el código de registro del ensayo (Battisti *et al.,* 2015).

La cuarta sección, estándares para el reporte de resultados, es una indicación para utilizar la red Equator (www.EQUATOR-network.org) donde se encuentran disponibles todos los estándares establecidos para el reporte de resultados como el Consort.

La quinta y última sección se refiere a la política de intercambio de datos; sobre este tema, que será abordado en el siguiente epígrafe de este capítulo, las Buenas Prácticas de Publicación enfatizan que los requerimientos de cada revista pueden tener particularidades por lo que los autores deberán prestar atención a ellos para cumplirlos (Battisti *et al.,* 2015).

Todas las normativas y recomendaciones analizadas muestran la marcada intención de diferentes organizaciones e individualidades por ordenar el proceso de publicación de ensayos clínicos a nivel internacional. El principio de voluntariedad de cada una impide un nivel de cumplimiento mayor, que garantice la divulgación completa y oportuna de todos los ensayos que se realizan. No basta con promover el conocimiento sobre ellas, sino que se requiere de acciones más enérgicas de los que deciden el curso de los ensayos clínicos y los que definen las políticas de investigación para impulsar su cumplimiento.

La relación investigación-publicación cobra especial atención para los ensayos clínicos y según Lolas requiere de un equilibrio entre legalidad y legitimidad, referida, la primera, a la capacidad técnica y la revisión y aprobación por pares, y la segunda, al cumplimiento de las obligaciones éticas que implica la divulgación de los resultados (Lolas, 2003). En este sentido, cada una por separado puede ser insuficiente para comprender el proceso de manera integral, pero verlas en su conjunto, como un todo, ofrecen una visión más completa, pues se complementan entre sí.

El acceso a los datos del ensayo

Como nivel superior en la transparencia en la investigación se plantea el acceso a los datos de los ensayos para lo cual se propone el intercambio de datos. Compartir los datos producidos a partir de ensayos clínicos tiene dos propósitos principales: la verificación del análisis original y la generación de hipótesis. Tiene el potencial de promover el descubrimiento científico, mejorar la atención clínica y aumentar el conocimiento obtenido de los datos recopilados en estos ensayos (Bauchner, Golub y Fontanarosa, 2016).

Para establecer el intercambio de datos es necesario tener en cuenta que existen diferentes tipos de datos asociados a los ensayos clínicos (CRIT, 2017):

- Metadatos: son los protocolos del estudio y planes de análisis estadístico, entre otros.
- Datos resúmenes: son las publicaciones científicas, resúmenes para el público, resumen de resultados y reporte final del estudio.
- Datos individuales de los participantes: incluyen los datos crudos recolectados de todos los participantes en el estudio.

Se plantea que el intercambio de datos puede ser beneficioso porque (Gøtzsche, 2011):

- Permite estar mejor informados sobre los verdaderos beneficios y daños de las intervenciones, lo que llevaría a mejores resultados con menos daños en toda la atención médica.
- Incentiva la disminución para "hacer trampa", ya que otros pueden verificar los métodos y cálculos con el protocolo del ensayo y los datos sin procesar.
- Contribuye a elevar la eficiencia de la investigación en salud, ya que muchas preguntas importantes de investigación pueden responderse utilizando los datos existentes, evitando que los investigadores y pacientes recopilen datos nuevos ahorrando fondos para mejores propósitos.
- Permite que los metanálisis de los ensayos que estudian intervenciones similares y grupos de pacientes sean mucho más confiables, a partir de los datos crudos que si estuvieran basados en datos de resúmenes publicados.
- Permite análisis exploratorios para identificar subgrupos de pacientes donde el tratamiento sería particularmente beneficioso o dañino, lo que resultaría en un uso más rentable de las intervenciones y basado en la evidencia, con grandes ahorros para la sociedad.

Sin embargo, también el intercambio de datos puede generar daños. Cualquier persona con un interés particular podría interpretar selectivamente los datos para favorecer este interés. Precisamente por la posibilidad de realizar análisis con datos generados por otras partes se puede combatir esta interpretación selectiva. Al permitir el acceso gratuito a los datos, esta situación solo puede mejorar, ya que todos los que deseen acercarse a la verdad pueden corregir el registro publicado o institucionalizado (Gøtzsche, 2011).

La declaración para establecer el plan para el intercambio de datos debe incluir si se compartirán los datos individuales de los participantes (incluidos los diccionarios

de datos), qué datos en particular se compartirán, si se dispondrá de documentos adicionales (protocolo de estudio, plan de análisis estadístico, entre otros), cuándo estarán disponibles los datos y por cuánto tiempo, bajo qué criterios de acceso se compartirán los datos, incluyendo con quién, para qué tipos de análisis, y por qué mecanismo (International Committee of Medical Journal Editors, 2018; ICTRP, 2018).

La declaración sobre el plan de intercambio de datos se establece como requisito para todos los manuscritos que reporten resultados de ensayos clínicos, enviados a las revistas miembros del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas a partir del 1 de julio de 2018. Adicionalmente, exige que los ensayos clínicos que comienzan a reclutar participantes a partir del 1 de enero de 2019 deben incluir un plan de intercambio de datos en el registro del ensayo. Si el plan de intercambio de datos cambia después del registro, esto debe reflejarse en la declaración presentada y publicada con el manuscrito, y actualizarse en el registro del ensayo (World Health Organization (2018).

Por otra parte, los autores que realicen análisis secundarios a partir de utilizar los datos compartidos, deben certificar su uso en correspondencia con los términos acordados en el momento de su recepción (si los hubiera). También deben hacer referencia a la fuente de los datos utilizando su identificador único para proporcionar el crédito apropiado a quienes lo generaron y permitir la búsqueda de los estudios que ha respaldado. Los autores de los análisis secundarios deben explicar completamente cómo difieren de los análisis anteriores. Además, los que generan y luego comparten conjuntos de datos de ensayos clínicos merecen un crédito sustancial por sus esfuerzos. Los que usan datos recopilados por otros deben buscar la colaboración con quienes recopilaron los datos. Como la colaboración no siempre es posible, práctica o deseada, deben reconocerse los esfuerzos de quienes generaron los datos (International Committee of Medical Journal Editors, 2018).

Para el intercambio de datos se han desarrollado plataformas para proporcionar acceso a los datos de ensayos clínicos y promover su uso. Los investigadores pueden solicitar, a través de estas plataformas, acceso a los datos anónimos a nivel del paciente y otra documentación de respaldo para realizar investigaciones adicionales y generar nuevos conocimientos. Algunos ejemplos lo constituyen el Proyecto YODA (http://medicine.yale.edu/core/projects/yodap/), *Project Data Sphere*® (https://www.projectdatasphere.org/projectdatasphere/html)/home.html), *Immune Tolerance Network* (http://www.immunetolerance.org/) y *Clinical Study Data Request* (https://www.clinicalstudydatarequest.com/). Con estas plataformas emergentes de intercambio de datos, tanto en el sector privado como en el público, los investigadores pueden acelerar la investigación y proporcionar la base para los avances en medicina (Pansinieri *et al.,* 2015).

El intercambio de datos es un paso articulado por la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones profesionales como parte de las mejores prácticas para los ensayos clínicos: registro prospectivo universal, divulgación pública de los resultados (incluyendo la publicación en una revista), y el intercambio de datos. Se aspira a que se convierta en una norma dentro de la comunidad de investigación a nivel internacional. Trabajar hacia esta visión ayudará a maximizar el conocimiento obtenido en los ensayos clínicos a partir de los esfuerzos y los sacrificios de sus participantes.

Bibliografía

Alfonso, F., Segovia, J., Heras, M., Bermejo, J. (2006). Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. *Rev Esp Cardiol*, 59(11). Disponible en: http://www.doyma.es/cardio/ctl_servlet?_f=40&ident=13095794

AllTrials (2013). All trials registered. All results reported. Disponible en: http://www.alltrials.net//wp-content/uploads/2013/09/What-does-all-trials-registered-and-reported-mean.pdf

AllTrials (2017). Trabajar juntos para reparar la medicina. Disponible en: http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2017/02/AllTrials-Espanol-Roadmap.pdf

Asociación Médica Mundial (2013). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones biomédicas que involucran seres humanos. Disponible en: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/

Battisti, W., Wager, E., Baltzer, L., Bridges, D., Cairns, A., Carswell, C. *et al.* (2015). Good Publication Practice for communicating company-sponsored medical research: GPP3. *Ann Intern Med*, 163, 461-464.

Bauchner, H., Golub, R. M. and Fontanarosa, P. B. (2016). Data Sharing: An Ethical and Scientific Imperative. *JAMA*, 315(12), 1238-1240. DOI: 10.1001/jama.2016.2420

Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (2007). Recomendación a los editores de revistas indizadas en el LILASC y SciELO sobre Registro de ensayos Clínicos. Disponible en: http://espacio.bvsalud.org/files/3/2/051111072007/recomend_edit_rev_2007 %20esp.pdf

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (2018). Resolución No. 14 de 6 de septiembre de 2018. Procedimiento de implementación del Reglamento de Ensayos Clínicos en Cuba, puesto en vigor por la Resolución No.435/17 del Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, Cuba (2014). Resolución No. 70 de 31 de julio de 2014. Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de Ensayos Clínicos. Evidencia del trámite de solicitud de inscripción en el registro público de ensayos clínicos. La Habana, Cuba.

Chan, A. W. *et al.* (2015). Declaración SPIRIT 2013: definición de los elementos estándares del protocolo de un ensayo clínico. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 38(6), 506-514.

Colectivo de autores (2012). *Manual de normas y procedimientos*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

CRIT (2017). Promoting Transparency in Clinical Research. Why and How. Disponible en: https://law.yale.edu/system/files/area/center/crit/crit_white_paper_november_2017_best_promoting_transparency_in_clinical_research_why_and_how.pdf

Cuervo L. G., Valdés A. and Clark, M. L. (2006). El registro internacional de ensayos clínicos. *Rev Panam Salud Pública*, 19(6), 365-370.

DeAngelis, C. D., Drazen, J. M}., Frizelle, F. A., Haug, C., Hoey, J., Horton, R. *et al.* (2004). Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors Journal Editors. *JAMA*, 292, 1363-1364.

DeAngelis, C., Drazen, J. M., Frizelle, F. A., Haug, Ch., Hoey, J., Horton, R. *et al.* (2005). Update on Trials Registration: Is This Clinical Trial Fully Registered?: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors Journal Editors. Disponible en: http://www.icmje.org/news-and-editorials/update_2005.html

Faure, H. and Hrynaszkiewicz, I. (2011). The ISRCTN Register: achievements and challenges 8 years on. Journal of Evidence-Based Medicine, 4(3), 188-192.

Fei, L., Xinmei, G., Sheng, Z., Hongxi, X., Qiang, Ch. and Xichun, H. (2017). Comparison of primary endpoints between publications, registries, and protocols of phase III cancer clinical trials. *Oncotarget*, 8(57), 97648-97656

Ghersi, D., Clarke, M., Berlin, J., Gülmezoglu, A.M., Kush, R., Lumbiganon, P. *et al.* (2008). Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(6)

Goldacre, B., Drysdale, H., Powell-Smith, A. *et al.* (2016). TheCOMPareTrials Project.Disponible en: http://www.COMPare-trials.org

Gøtzsche, P. C. (2011). Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials*, 12, 249. DOI: 10.1186/1745-6215-12-249 Disponible en: http://www.trialsjournal.com/content/12/1/249

Gøtzsche, P., Hrobjartsson, A., Johansen H., Haahr, M., Altman, D. and Chan, A. (2006). Constraints on Publication Rights in Industry-Initiated Clinical Trials. *JAMA*, 295(14), 1645-1646.

Guerra, L. (1998). La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. En: *Investigación médica en Medicina Clínica: Aspectos metodológicos*. Barcelona: Ediciones Doyma, pp. 253-258.

Hwang, T. J., Carpenter, D., Lauffenburger, J. C., Wang, B., Franklin, J. M. and Kesselheim, A. S. (2016). Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results. *JAMA Intern Med*, 176(12), 1826-1833. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6008

International Committee of Medical Journal Editors Journal Editors (2018). Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Disponible en:http://www.Icmje.org/Icmje-recommendations.pdf

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (2016). ICH harmonized guideline. Integrated Addendum to E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf

Jones, C. W., Keil, L. G., Holland, W. C., Caughey, M. C., Platts-Mills, T. F., Jones, M. *et al.* (2015). Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. BMC Medicine, 13, 282. DOI 10.1186/s12916-015-0520-3.

Laine, Ch., Horton, R., DeAngelis, C.D., Godlee, F., Drazen, J.M., Frizelle, F.A. *et. al.* (2007). Clinical Trial Registration: Looking Back and Moving Ahead. Disponible en: http://www.icmje.org/news-and-editorials/clincial_trial_reg_jun2007.html

Lolas, F. (2003). La ética de la publicación médica: entre la academia, el estado y la industria. *Rev Panam Salud Publica*, 14(1). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S102049892003000600001&script=sci_arttext

Meyer, R. M. (2011). Evolution of Clinical Trials Registries. NCIC Clinical Trials Group and Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6051

Ministerio de Salud Pública, Cuba (2017). Resolución No 435 de 4 de octubre de 2017. Reglamento de los Ensayos Clínicos en Cuba. La Habana, Cuba.

Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J. *et al.* (2010). Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c869.

Moorthy, V. S., Karam, G., Vannice, K. S. and Kieny, M. P. (2015). Rationale for WHO's New Position Calling for Prompt Reporting and Public Disclosure of Interventional Clinical Trial Results. *PLoS Med*, 12(4), e1001819. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001819

OPS y CIOMS (2016). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Ginebra.

Organización Mundial de la Salud, Asamblea Mundial de la Salud (2005). Resolución 58.34 de 25 de mayo de 2005. Cumbre Ministerial sobre Investigación en Salud. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha58-rec1/a58_2005_rec1-sp.pdf

Pansinieri, C., Pandolfini, Ch. and Bonati, M. (2015). The evolution in registration of clinical trials: a chronicle of the historical calls and current initiatives promoting transparency. Eur J Clin Pharmacol, 71, 1159-1164. DOI 10.1007/s00228-015-1897-9

Quick, J. (2001). Maintaining the integrity of the clinical evidence base. *Bull World Health*, 79(12). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862001001200002346620040002000019&script=sci_arttext

Scott, A., Rucklidge, J. J. and Mulder, R. T. (2015). Is Mandatory Prospective Trial Registration Working to Prevent Publication of Unregistered Trials and Selective Outcome Reporting? An Observational Study of Five Psychiatry Journals That Mandate Prospective Clinical Trial Registration. *PLoS ONE*, 10(8), e0133718. DOI: 10.1371/journal.pone.0133718.

Sutton, A. J., Duval, S. J., Tweedie, R. L., Abrams, K. R. and Jones, D. R. (2000) Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *Br Med J*, 320(7249), 1574–1577.

Taichman, D. B., Sahni, P., Pinborg, A., Peiperl, L., Laine, Ch., James A. *et al.* (2017). Data Sharing Statements for Clinical Trials: A Requirement of the International Committee of Medical Journal Editors Journal Editors. *Ann Intern Med*. DOI: 10.7326/M17-1028

World Health Organization (2018). International Standards for Clinical Trial Registries. Ginebra, Suiza:

Zarin, D. and Tse, T. (2008). Moving Toward Transparency of Clinical Trials. *Science*, 319(5868), 1340-1342.

SECCIÓN VIII. MANEJO DE LOS DATOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Gladys Jiménez Rivero
Coordinadora

Capítulo13. Los datos en los ensayos clínicos

Gladys Jiménez Rivero

Los resultados de un ensayo clínico se obtienen al analizar, generalmente por técnicas estadísticas, los datos recolectados durante la etapa de ejecución del ensayo. En esa etapa los investigadores clínicos evalúan como actúan las intervenciones en estudio sobre los participantes. Por tanto, obtener datos de alta calidad que reflejen de una manera exacta lo observado en el ensayo se convierte en una actividad fundamental.

Se entiende por datos de alta calidad la maximización de datos útiles y la minimización de errores o pérdida de estos para el procesamiento estadístico. Luego, todas las actividades encaminadas a su obtención, cumpliendo con los estándares regulatorios, se le denomina *manejo de datos clínicos* o *clinical data management* (Krishnankutty, Bellary, Kumar y Moodahadu, 2012). Sin embargo, para evitar confusiones con el término clínico, se utiliza el término *manejo de datos*.

Según la Sociedad de Manejo de Datos Clínicos (Society for Clinical Data Management) (2013), el manejo de estos se considera una disciplina que incluye el diseño de los cuadernos de recogida de datos en papel y electrónico, el diseño y programación de las bases de datos, los estándares de datos, la implementación de sistemas, la entrada, revisión, integración, codificación y validación de estos, así como la finalización o cierre. Con independencia de la forma en que cada organización que desarrolla ensayos clínicos realice sus actividades, está obligada a asegurar que en ellas se cumplan con las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Por otra parte, aunque en muchas organizaciones se utilizan sistemas automatizados para realizar estas actividades, y tienen implementado la captura electrónica de datos, otras utilizan su captura en formato impreso y luego los introducen en bases diseñadas al efecto. Sin embargo, ambos procesos, tienen semejanzas y diferencias, las cuales se tratarán en este capítulo.

Diseño del cuaderno de recogida de datos

El desarrollo adecuado de los instrumentos para recolectar información del ensayo clínico constituye el primer elemento para obtener datos de calidad. Un buen diseño de ellos, ofrece la oportunidad de minimizar las demoras en el procesamiento debido a datos de baja calidad o ausentes (Rondel, Varley y Webb, 2000). Estos instrumentos se agrupan bajo el nombre de cuaderno de recogida de datos o *Case Report Forms* si se utiliza su término en inglés.

La Conferencia Internacional de Armonización define en las Buenas Prácticas Clínicas al cuaderno de recogida de datos como el "documento impreso, óptico o automatizado, diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo de cada sujeto del ensayo clínico" (ICH, 2016: 3). Desde su propia definición se establece la posibilidad de instrumentos automatizados denominados *cuaderno de recogida de datos electrónicos* o e-CRD.

Con independencia del tipo de cuaderno utilizado, se recomienda considerar estos principios (Chow, Liu, 2004):

- Capturar todos los datos requeridos según el protocolo de estudio.
- Recopilar los datos en un formato estandarizado.
- Garantizar que los datos puedan resumirse y analizarse.
- Organizar los datos teniendo en cuenta el orden en que se generan en los documentos fuentes para reducir la posibilidad de errores de transcripción y facilitar su posterior verificación.
- Facilitar el completamiento de los datos por el investigador y el coordinador del estudio lo cual es clave para registrarlos en el tiempo requerido.
- Evitar recolectar datos redundantes así como no recopilar los datos que sean innecesarios.

Estas características pueden agruparse bajo los elementos de Contenido, Tipos de respuestas, Lenguaje, y Estandarización.

Contenido

En el protocolo del ensayo aparecen todas las variables a medir. Estas se recolectan durante la ejecución del estudio para satisfacer sus objetivos y cumplir los requisitos reguladores. Luego, las variables del protocolo determinan el contenido del cuaderno de recogida de datos que tiene información relacionada con (Rondel *et al*., 2000):

- Identificación del ensayo: elementos que permiten atribuir los datos a un estudio en particular. Debe aparecer el nombre del ensayo, incluyendo su fase, la versión y la fecha del cuaderno. Además, deben considerarse los elementos que permitan identificar el sitio y la visita.
- Identificación del sujeto: elementos que permiten atribuir los datos a un sujeto en particular. Debe aparecer el código de identificación del sujeto, que de acuerdo con su definición en las Buenas Prácticas Clínicas es el "Identificador único asignado por el investigador a cada sujeto del ensayo para proteger su identidad y que es usado en lugar del nombre, cuando el investi-

gador informa de acontecimientos adversos u otros datos relacionados con el ensayo."(ICH, 2016: 8).

- Datos demográficos: características demográficas de los sujetos incluidos como pueden ser la edad, sexo, altura, peso y grupo étnico, entre otros.
- Características particulares del sujeto: pueden estar relacionadas con el tabaquismo, dieta, embarazo y tratamiento previo, entre otros.
- Diagnóstico: condición médica o enfermedad para la que se administra la intervención en el estudio.
- Adherencia a los criterios de selección: criterios bajo los cuales se incluyen a los sujetos demostrando que cumplen todos los criterios de inclusión y que no presentan ningún criterio de exclusión.
- Cumplimiento del tratamiento: todo lo relacionado con la dosis, esquema y frecuencia de los tratamientos recibidos como parte del estudio.
- Uso de tratamientos concomitantes: cualquier intervención que se utilice además de la que reciba el sujeto. Puede tratarse de tratamientos farmacológicos, no farmacológicos y procedimientos quirúrgicos, entre otros.
- Regímenes dietéticos: elementos relacionados con la dieta que recibe el sujeto si como parte del ensayo se requiere.
- Registro de parámetros de eficacia: todo lo que permitan evaluar la eficacia, incluyendo los momentos de evaluación.
- Registro de eventos adversos: elementos que permitan valorar las experiencias adversas observadas en el ensayo. Estos incluyen la descripción del evento, su duración, intensidad, relación de causalidad, gravedad, consecuencias, tipo, duración y medidas tomadas.
- Razones que provocan la terminación del estudio, incluida la apertura del código si se requiere.

Los elementos descritos se expresan en forma de preguntas. Su elaboración dependerá del tipo de respuesta que espera obtenerse. Estas respuestas pueden clasificarse en abiertas, cerradas, combinadas y escalas análogas o analógicas (Rondel *et al.*, 2000).

Tipos de respuestas

Existen respuestas que están formadas por caracteres alfanuméricos, esto es cadenas de caracteres y números. En ellas no es posible predecir las respuestas a obtener por lo que se denominan *respuestas abiertas*. Al elaborar las respuestas es necesario garantizar el espacio adecuado para su completamiento. Ejemplos de estas respuestas lo constituyen las preguntas para registrar las iniciales del sujeto, valores numéricos, valores de tipo fecha y valores de tipo hora. En el caso de las respuestas numéricas se requiere conocer el dominio de los valores, pues de necesitarse el punto decimal, este debe incluirse desde el diseño de la pregunta (un valor entero no lleva punto decimal, pero un valor real sí) y, además, debe conocerse la unidad de medida, para que de igual forma, se incluya desde el diseño. Esto favorece el completamiento durante la ejecución del estudio, así como el posterior diseño de la base de datos. Estos son algunos ejemplos de estas respuestas:

1. Iniciales del sujeto: |__|__|__|__|.
2. Peso del sujeto: |__|__|__|,|__| kg.
3. Fecha de nacimiento: |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| (DD/MM/AAAA).
4. Hora de la administración: |__|__|:|__|__| (HH:MM).

En el diseño de las preguntas se ha utilizado el formato de cuadro semicerrado o casillas abiertas (|__|). Esto facilita el proceso de completamiento:

- En la pregunta 1 se han considerado cuatro casillas para almacenar las iniciales de dos nombres y las iniciales de dos apellidos.
- En la pregunta 2 se han considerado tres valores enteros y un valor decimal para reflejar el peso, así como su unidad de medida que será en kilogramos. El valor entero se ha separado del decimal utilizando el carácter ",".
- En la pregunta 3 se han considerado las dos primeras casillas para el día del mes, las tres siguientes para las tres primeras letras del mes y las últimas cuatro para escribir el año. Cada elemento se ha separado utilizando el carácter "/".
- En la pregunta 4 se ha considerado las dos primeras casillas para la hora y las dos restantes para los minutos, teniendo en cuenta el formato estándar que mide un día en 24 h. Este formato también se conoce como hora militar. Los elementos se han separado utilizando el carácter ":".

Por último, debe señalarse que las respuestas abiertas de tipo textual, deben reducirse al mínimo, pues tienen poca utilidad en el procesamiento estadístico. Durante el completamiento, son preguntas más complejas (por los errores que puede contener) y favorecen la aparición de comentarios innecesarios.

Ahora bien, existen preguntas donde sí es posible predecir las respuestas a obtener durante el estudio. Cuando esto ocurre se plantea que la pregunta tiene una *respuesta cerrada*. Estas se elaboran como una lista que incluye todas las probables respuestas y que se completarán seleccionando la que corresponda. Para ello a la derecha de cada respuesta debe ubicarse una casilla cerrada (❑) para marcar con una "X" o "✓" según corresponda. Estos son algunos ejemplos de estas preguntas donde solo es posible seleccionar una respuesta en cada pregunta:

1. Presencia de eventos adversos: Sí ❑$_1$ No ❑$_2$
2. Sexo del sujeto: Femenino ❑$_1$ Masculino ❑$_2$
3. Estadio de la enfermedad: I ❑$_1$ II ❑$_2$ III ❑$_3$ IV ❑$_4$

Si la lista tiene la posibilidad de escoger varias respuestas (ejemplo 1) es preferible que, en lugar de solicitar escogerlas todas, convertir cada respuesta en una nueva pregunta para escoger si la respuesta es afirmativa o negativa (ejemplo 2):

– Ejemplo 1: preguntas con múltiples opciones de respuesta:
  Tratamientos recibidos:
  Quimioterapia❑$_1$
  Radioterapia ❑$_2$
  Cirugía ❑$_3$
– Ejemplo 2: preguntas con una única opción de respuesta:
  Tratamientos recibidos:
  Quimioterapia: Sí❑$_1$ No❑$_2$
  Radioterapia: Sí❑$_1$ No❑$_2$
  Cirugía: Sí❑$_1$ No❑$_2$

Mientras que en el ejemplo 1 existe la posibilidad de dejar la pregunta sin respuesta, en el ejemplo 2 todas las preguntas tendrán una respuesta.

Por otra parte, existen preguntas que, aunque es posible predecir las respuestas a obtener, durante el estudio pueden aparecer nuevas respuestas. Cuando esto ocurre se plantea que la pregunta tiene una respuesta combinada. Como su nombre lo indica, se aprovechan las posibilidades conocidas y se crea la lista de opciones y como última opción se agrega la respuesta "Otro" ofreciendo la posibilidad de describir en que consiste cuando esta sea la respuesta seleccionada. Una pregunta de este tipo, al analizar los resultados, puede suceder que alguna de las posibilidades descritas a partir de las nuevas especificaciones se convierta en una nueva posibilidad para esa misma pregunta en otro estudio.

Por último, las escalas análogas o analógicas se utilizan para medir la percepción individual de una mejoría, un sentimiento u otro elemento similar. Una de las escalas análogas más utilizadas son las escalas analógicas visuales para medir el dolor de los pacientes. Usualmente se utilizan como una línea horizontal de 10 cm de longitud donde en un extremo se sitúa el sentimiento de "No dolor" y en el otro, el sentimiento de "Peor dolor imaginable".

El valor a utilizar en este tipo de escala es la medición de la distancia desde uno de los extremos de la línea hasta la marca. Estas escalas son difíciles de preparar, monitorear y validar, por ello es importante ofrecer las instrucciones adecuadas a los pacientes para realizar la marca y de ser posible ofrecer un ejemplo. Además, hay que asegurar que la línea mida 10 cm de forma exacta.

Instrumentos validados

Por otra parte, en los ensayos donde se utilizan instrumentos validados deben tenerse en cuenta las propiedades de derecho de autor y los términos de su validación antes de reproducirlos:

– Derecho de autor: se protege la propiedad intelectual de la herramienta, incluso si el diseño es diferente, se requiere el permiso del titular. Cuando se obtiene el permiso se incluye una declaración a tal efecto al final de cada copia producida.
– Validación: se protege la utilización del instrumento de la misma forma en que se probó originalmente, es decir, el texto de traducción, la estructura, el orden y las instrucciones permanecen sin cambios.

Datos perdidos

Aun cuando las preguntas estén bien diseñadas, puede suceder que durante la ejecución haya información que no se recoja, lo que se conoce como *datos perdidos* o *missing data*. Conceptualmente se definen como los valores no disponibles y que serían significativos para el análisis si se observaran. Se considera que constituyen un problema serio que compromete drásticamente la inferencia en los ensayos clínicos (Little, 2012; Matkar y Gangawane, 2017). El porcentaje de datos perdidos en un estudio se considera como un indicador de la calidad de estos y, por lo tanto, de la calidad del ensayo (Friedman, Furberg y DeMets, 2010).

La forma para reportar un dato perdido pudiera tener un tratamiento desde el propio diseño del cuaderno de recogida de datos y pudiera formularse teniendo en cuenta el tipo de respuesta que tendrá la pregunta. De esta forma, para las respuestas de tipo cerrada, puede incluirse como una última opción de respuesta; para el resto de las preguntas pudiera indicarse como una casilla cerrada para marcar si el dato es perdido. Sin embargo, esto puede restarle claridad al diseño del cuaderno, por lo cual no es usual su utilización. Una variante que utilizan algunos estudios es incluir la forma de reportar el dato perdido en las instrucciones para completar el cuaderno. En cualquier caso, en la etapa de diseño debe aparecer cómo se indica cuando existan datos perdidos.

En la formulación de cada pregunta deben considerarse algunos elementos del lenguaje que aportan claridad en cuanto a lo que desea conocerse.

Lenguaje

El lenguaje a utilizar es importante dado que el responsable de completar el cuaderno de recogida de datos no puede interactuar con él para obtener aclaraciones. Por ello se considera que en la formulación de las preguntas deben tenerse en cuenta los siguientes elementos:

- Evitar la doble negación: deben utilizarse oraciones y preguntas con frases positivas para asegurar la idea a transmitir. En lugar de utilizar oraciones como "El paciente no se incluye si no se cumplen todos los criterios de selección", se proponen oraciones como "El paciente se incluye si se cumplen todos los criterios de selección".
- Utilizar la voz activa en lugar de la voz pasiva: las preguntas deben redactarse de forma que se indique claramente cuál es la acción que se desea realizar.
- Utilizar palabras simples para reemplazar frases innecesarias: se trata de utilizar la menor cantidad de palabras para expresar la idea de la forma más clara. En lugar de utilizar frases como "En caso de una respuesta negativa…", utilizar frases como "Si la respuesta es negativa…".
- Cada pregunta debe contener una sola idea: es preferible utilizar varias oraciones y que cada una de ellas contenga una sola idea, que en una misma oración mezclar varias ideas, pues ello puede confundir al usuario con la respuesta que se espera. En lugar de formular preguntas como "¿La paciente está en edad fértil y emplea un método contraceptivo adecuado?" se recomienda desagregar la pregunta en dos nuevas preguntas, una para preguntar si la paciente está en edad fértil y otra para saber si utiliza un método contraceptivo adecuado.

Al elaborar los diarios de pacientes debe tenerse en cuenta utilizar un lenguaje lo más natural posible y evitar la utilización de palabras técnicas. Algunos ejemplos que muestran el lenguaje a utilizar son (Rondel *et al.*, 2000):

- Sinónimos médicos: en lugar de utilizar términos médicos como "eritema" o "piel necrótica" se deben utilizar los términos "piel enrojecida" o "piel muerta", respectivamente.
- Formato doméstico para las horas: en lugar de medir el tiempo utilizando el reloj de 24 h debe utilizarse "a.m." o "p.m.".
- Dosis de medicamentos: en lugar de utilizar términos como "total de dosis en mg/mL, mg", emplear términos como "número de gotas, cápsulas...", entre otros.
- Fechas diarias: para reflejar rutinas diarias en lugar de preguntar por fechas, debe utilizarse días y semanas.

Los elementos hasta aquí descritos se consolidan bajo el desarrollo de los estándares para el manejo de los datos.

Estandarización

Si se tiene en cuenta lo descrito en el acápite "Contenido" resulta lógico pensar en la posibilidad de disponer de cuadernos de recogida de datos estándar según el tipo de información que en él se registre. Esto permite que un mismo cuaderno pueda utilizarse en diferentes ensayos clínicos. Para estandarizar una pregunta se elabora un enunciado, la forma para registrar su respuesta y la forma de registrar las unidades de medida. Una vez estandarizadas las preguntas, debe seguirse un proceso de revisión periódica para garantizar que los estándares siguen funcionando.

Se plantea que la estandarización tiene múltiples ventajas entre las que puede señalarse que permite el intercambio rápido de datos, elimina la necesidad de mapeo durante su intercambio, permite informes consistentes en todos los protocolos, en los proyectos, promueve la vigilancia y la eficiencia del personal investigador, permite la fusión de datos entre estudios y proporciona mayor eficiencia en el procesamiento y análisis de los mismos (Center for Cancer Research National Cancer Institute, 2012).

A nivel internacional el Consorcio de Estándares de Intercambio de Datos Clínicos (Clinical Data Interchange Standards Consortium o CDISC) es una organización global, abierta, multidisciplinaria y sin fines de lucro que ha establecido estándares para respaldar la adquisición, intercambio, envío y archivo de datos de investigación clínica (Krishnankutty *et al.*, 2012; Matkar y Gangawane, 2017). Entre los estándares establecidos por este consorcio se encuentra el Clinical Data Acquisition Standards Harmonizatio*n* (CDASH), cuya primera versión se lanzó en 2008. Este documento establece 16 dominios de datos que pueden aplicarse a cualquier ensayo clínico con independencia del área terapéutica y la fase de desarrollo. Los dominios establecidos son (Gaddale, 2015):

- Exposición (EX).
- Control del medicamento (DA).
- Tratamientos concomitantes (CM).
- Uso de sustancias (SU).
- Eventos Adversos (AE).
- Disposiciones-eventos (DS).
- Historia médica (MH).
- Resultados de exámenes de laboratorio (LB).
- Signos vitales (VS).
- Examen físico (PE).
- Inclusión/exclusión (IE).
- Características de los sujetos (SC).
- Resultados de los test de electrocardiograma (EG).
- Desviaciones de protocolo (DV).
- Demografía (DM).
- Comentarios (CO).

En cada uno de los dominios se establecen los elementos necesarios que convertidos en plantillas o *templates* permiten disponer de cuadernos de recogida de datos de una forma rápida, estandarizada y favorecer el intercambio

de la información. La responsabilidad del diseño de este documento puede variar entre las organizaciones de investigación clínica. Sin embargo, se necesita una revisión interdisciplinaria. Aunque cada organización tiene su propio proceso de revisión/aprobación del cuaderno debe incluir a los miembros del equipo del proyecto que participan en la ejecución, análisis e informe del ensayo (Center for Cancer Research National Cancer Institute, 2012).

Instrucciones para completar el cuaderno de recogida de datos

Si importante resulta el diseño y la elaboración del cuaderno, las instrucciones para facilitar su completamiento constituyen un complemento en el camino de obtener datos de alta calidad. De acuerdo con lo establecido en las Buenas Práctica Clínicas en su apartado 4.9.1 "El investigador deberá garantizar la exactitud, integridad, legibilidad y entrega en tiempo de los datos reportados al promotor en los Cuadernos de Recogida de Datos y en todos los informes que se le requieran" (ICH, 2016: 19). Por ello deben elaborarse instrucciones apropiadas que respondan al cuaderno diseñado y que permitan realizar su completamiento en la etapa de ejecución del ensayo con la calidad requerida en el tiempo establecido.

El completamiento de este cuaderno es el proceso mediante el cual se registran los resultados de la evaluación de los sujetos incluidos en el estudio. Lo ideal es que el cuaderno se complete tan pronto como sea posible después de la visita del sujeto. Ello asegura que la información pueda recuperarse o seguirse mientras la visita está fresca en la memoria del investigador, y mientras el sujeto o la información son fácilmente accesibles.

Las instrucciones para facilitar este proceso se diseñan de forma concurrente con el cuaderno y, al igual que este, deben presentarse a los investigadores en una reunión antes de iniciar el estudio. Aunque cada estudio puede disponer de instrucciones específicas, existe un grupo de instrucciones generales aplicables a todos los estudios:

1. Necesidad de contestar todas las preguntas. Las preguntas donde se representen datos perdidos, se completan según las normas del protocolo.
2. Forma de completamiento de las respuestas según su tipo. Se debe incluir un ejemplo de cada tipo de respuesta que aplique en el estudio.
3. Letra a utilizar cuando se trate de respuestas de tipo abierta. Importancia de garantizar la legibilidad de lo escrito.
4. Utilización de bolígrafos adecuados. Se debe incluir la utilización de bolígrafos de tinta azul o negra.
5. Necesidad que lo reflejado en el cuaderno tenga un respaldo en la historia clínica. Esto demuestra la existencia del sujeto, evita el fraude y permite comprobar el proceso seguido, así como la trazabilidad de los datos.
6. Lista de abreviaturas y códigos a utilizar. Esta instrucción puede variar en cada estudio según sea lo que se utilice. Debe especificarse como se completan datos importantes como el código de identificación del sujeto.
7. Información de contacto ante dudas o inquietudes. Permite a los investigadores contactar de forma rápida ante cualquier dificultad.
8. Responsabilidad del investigador clínico en la revisión y firma de todos los cuadernos. La firma depende del diseño utilizado en su elaboración. Al firmar este documento, el investigador asegura que los datos registrados son consistentes con la historia clínica y registros médicos del sujeto. De esta forma el investigador participa en la validación de los datos.
9. Forma de realizar correcciones en el cuaderno de recogida de datos. En este sentido es importante explicar que no deben utilizarse correctores. Se explica cómo realizar la corrección y se ejemplifica.

Como puede apreciarse algunas las instrucciones generales solo aplican a cuadernos impresos (4 y 9) y otras cambian la forma de expresarse (2 y 3) según el tipo de cuaderno. En los cuadernos electrónicos se incluyen instrucciones generales relacionadas con:

- Protección de las credenciales para entrar al sistema. Se recomienda no intercambiar ni el nombre de usuario ni la contraseña con otra persona.
- Seguridad de las credenciales para entrar al sistema. Se recomienda no almacenar ni guardar el nombre de usuario y la contraseña en lugares que no tengan una seguridad adecuada.

En el cuaderno impreso las instrucciones pueden formar parte de este documento o presentarse de forma independiente. En el electrónico pueden aparecer en las pantallas de captura de datos, en forma de ayudas en línea y utilizando mensajes del sistema o diálogos que se generan según el dato entrado.

Además, pueden aparecer instrucciones que dependan de los datos específicos del estudio. Estas deben ser lo más breve y concisas posible y estar de acuerdo con lo declarado en el protocolo. Pudieran centrarse en las preguntas críticas para la obtención de los resultados o en las que puedan interpretarse de diversas formas.

Estas instrucciones permiten al investigador cumplir con lo referido en el apartado de registros y reportes que establecen las Buenas Prácticas Clínicas en el capítulo dedicado a las responsabilidades del investigador. En el documento de las Américas aparece en el capítulo 5

"Responsabilidades del investigador" apartado 5.9 y en el documento *Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2),* más conocido como E6(R2), aparece en el capítulo 4 "Investigator" apartado 4.9.

Otras herramientas

Además de las instrucciones para completar los cuadernos de recogida de datos, pueden elaborarse otras herramientas para favorecer este proceso como son los diagramas de flujo y los calendarios de recogida de datos:

- Los diagramas de flujo pueden mostrar la conducta a seguir con los sujetos en cuanto a posibilidad de incluirlos en el estudio, las evaluaciones una vez incluidos, y la posibilidad que tienen de interrupción de tratamiento y/o estudio.
- Los calendarios, que deben elaborarse en función del flujo de las evaluaciones de los sujetos, permiten conocer la fecha de consulta de cada sujeto a partir de su inclusión y la fecha en que debe estar disponible el cuaderno para las diferentes actividades de monitoreo y entrega al sitio que lo manejará y procesará. Permiten realizar un seguimiento para cada cuaderno.

Plan de manejo de datos

Aunque el protocolo del estudio contiene un plan general para su desarrollo y ejecución es recomendable disponer de un documento que refleje las actividades relacionadas con todos los elementos involucrados en el manejo de los datos del ensayo. Este documento recibe el nombre de "Plan de manejo de datos" y debe contener las convenciones relevantes para el estudio en particular. Los elementos del plan pueden agruparse en cuatro partes: datos generales, bases de datos, datos y calidad.

Datos generales

- Aprobaciones: primera página del documento, refleja las personas que elaboran y aprueban el plan. Esto asegura la conformidad sobre la forma en que se realizarán las diferentes actividades del manejo de los datos.
- Resumen del protocolo: refleja una síntesis del protocolo, enfatizando en los elementos que tienen impacto en el manejo de los datos como pueden ser el cronograma de visitas y las variables críticas. Algunas organizaciones nombran este elemento como una sección introductoria.
- Diccionarios y códigos: se debe especificar los diccionarios médicos a utilizar. Además, debe explicarse cómo se realizará el proceso de codificación.
- Términos a utilizar: contiene todos los acrónimos y siglas a emplear, así como sus definiciones.
- Personal: identificación de todo el personal que participará con sus roles y responsabilidades. Se especificarán los nombres y apellidos de cada miembro de equipo con el rol que desempeñará en el estudio, así como su forma de contacto. En este apartado puede hacerse referencia al entrenamiento según los roles.
- Hitos: fechas o tiempos de entrega esperados de actividades más significativas. Pueden organizarse por las etapas del protocolo e incluir fechas intermedias si se requiere. Algunas organizaciones incluyen esta información en procedimientos de la organización, cronogramas del protocolo u otros documentos.
- Cuaderno de recogida de datos: contiene todo lo relacionado con el proceso de diseño (diseño, producción y distribución) e instrucciones para su completamiento, el control de versiones (manejo de los cambios).

Bases de datos

- Diseño, creación y mantenimiento de la base: contiene las consideraciones sobre el proceso de diseño y desarrollo de la base de datos incluyendo su mantenimiento a partir del plan de validación de la base, su creación, su mantenimiento, las convenciones utilizadas en las tablas y en los campos de estas. En este apartado debe garantizarse la trazabilidad en la modificación de la documentación.
- Archivo de la base de datos: describe la organización del archivo electrónico, es decir, la estructura de subdirectorios según el tipo de registro.
- Roles y privilegios: considera todos los roles a utilizar en el sistema y los privilegios asociados a cada uno de ellos.
- Seguridad de la base: considera los elementos de seguridad de la red, los equipos (incluye servidores), el mantenimiento de los roles de usuario y sus accesos y la copia de seguridad.
- Validación de los datos: elementos que se consideran para validar los datos. Incluye los procedimientos para la validación de estos, el plan de validación (chequeos: manual o por programas), el manejo de discrepancias y las pruebas de aceptación de usuarios. Puede estar en un documento y mantenerse como elemento adicional en el componente "Diseño, creación y mantenimiento".

Datos

- Entrada y procesamiento de datos: elementos que se consideran para todas las actividades de manipulación de estos en su base. Incluye las instrucciones para la entrada de datos, las convenciones para el manejo de discrepancias, el procesamiento de los mismos, su entrada, las correcciones evidentes o internas, la reconciliación de datos y el cierre de la base.

- Reconciliación de eventos adversos serios: contiene el plan para garantizar la consistencia entre la base de datos clínica (tiene todos los eventos adversos del ensayo) y la base de eventos adversos serios (por lo general se corresponde con la información que exigen las agencias reguladoras). Debe incluir las actividades a realizar, la documentación que se generará, como se manejarán las discrepancias en los datos y el tiempo en que se realizará toda la actividad de reconciliación.
- Transferencia de datos externos: de existir estos, se detallarán las cuestiones relacionadas para su integración a la base del estudio. Debe incluir el plan de transferencia, la prueba de transferencia y el formato, método y frecuencia de transferencia.

Calidad

- Aseguramiento de calidad: se establecen los niveles de chequeo, la frecuencia de chequeos de control de calidad y la documentación de los procesos de control de calidad.
- Métricas: se especifican las métricas aplicables al estudio según los objetivos de la organización (tiempo, costo y cantidad).
- Auditorías: se reflejan los tipos de auditorías a recibir (documentación, ejecución de procesos/actividades), así como la frecuencia de las mismas.
- Reportes: se detallan los listados de reportes (según audiencia y nivel de detalle) y la fecha de extracción de datos.
- Comunicaciones: se refleja el sistema de comunicaciones a utilizar en el estudio. Debe incluir tipo de comunicación (impresa o electrónica), frecuencia y vía (presencial o virtual).

El plan de manejo de datos puede utilizarse como un documento integrado o disponer de varios documentos, siempre que se tengan en cuenta los aspectos descritos.

Programación de las bases de datos

Las aplicaciones para el manejo de datos constituyen el conjunto de programas que permiten su almacenamiento en las bases. Estas bases son las que se utilizan en el procesamiento estadístico para obtener los resultados del estudio. Estas aplicaciones, específicas para cada ensayo, se realizan sobre los Sistemas de Gestión de Datos Clínicos (*Clinical Data Management System,* CDMS) y se denominan Aplicaciones de Gestión de Datos Clínicos (*Clinical Data Management Applications,* CDMA). Un sistema de gestión de datos clínicos se utiliza para recopilar, gestionar, manejar, incorporar, procesar y enviar información de ensayos clínicos (Krishnankutty *et al.*, 2012). Una aplicación para la gestión de datos clínicos es una base desarrollada sobre un sistema de gestión de datos clínicos para un ensayo clínico en particular (ECRIN, 2018).

Para elaborar estas aplicaciones se necesita tener en cuenta el tipo de dato a almacenar. Este estará en correspondencia con las preguntas formuladas en el cuaderno de recogida de datos. Los tipos más generales son:

- Los numéricos: se corresponden con las preguntas que registran números, ya sean enteros o reales como pueden ser los resultados de laboratorio.
- Los de tipo fecha: se corresponden con las preguntas que registran una fecha determinada como puede ser la fecha de nacimiento.
- Los de tipo texto: se utilizan para las preguntas que tienen valores textuales como puede ser las iniciales del sujeto.

Los datos que se expresan como respuestas cerradas, a nivel de la base pueden representarse como datos numéricos donde a cada respuesta se le asigna un número (según el orden que tiene en el cuaderno) y datos textuales donde se almacena la cadena de texto que representa la opción escogida.

Además, algunos sistemas tienen variables de tipo lógicas que son las que se expresan como *True/False* y que en el cuaderno se presenta como pregunta del tipo Sí/No.

Cada una de estas variables en la base debe contener las instrucciones necesarias que garanticen su introducción, modificación y validación. En el caso de los datos numéricos pueden establecerse rangos de plausibilidad y lo mismo sucede con los de tipo fecha.

Una vez diseñada la base de datos del estudio, se crea el *Manual de codificación*. Este manual es un documento que recoge de manera detallada la descripción de todas las variables que contiene la base creada. Permite aclarar cualquier duda durante el proceso de manejo de los datos.

El diseño y elaboración de la aplicación encargada de capturar los datos debe ser en lo posible un reflejo del cuaderno de recogida de datos con el objetivo de facilitar su introducción en la computadora. Las instrucciones de validación deben garantizar el cumplimiento de los códigos establecidos para los valores de las variables, deben permitir mensajes de error o advertencia cuando el valor que se trate de introducir esté fuera de los rangos establecidos. Además, deben garantizar el almacenamiento del código establecido para los datos perdidos.

Al finalizar la elaboración de las bases se realiza una validación de las condiciones de uso con el propósito de garantizar que se cumpla con todas las condiciones establecidas. En este proceso se comprueba si se almacenan todas las preguntas descritas en el cuaderno, se comprueba si cada variable tiene asociada las instrucciones

de validación posibles y se creará un conjunto de datos de prueba. Una vez iniciada la utilización de la base, cualquier modificación que se requiera, se documenta apropiadamente y se mantiene un control de versiones.

Existen otras consideraciones que deben valorarse cuando se acomete la programación de las bases de datos como son la incorporación de datos de fuentes externas y los diccionarios médicos, entre otros, pero dada su especificidad no se abordan en este libro.

Entrada y procesamiento de los datos

La entrada y procesamiento de los datos depende de los recursos tecnológicos disponibles en la organización que realiza el manejo de los datos (Rondel *et al.*, 2000) y además debe tener en cuenta las necesidades de calidad de los mismos. Para los estudios basados en los cuadernos de recogida de datos impresos, las metodologías más comunes de entrada de la información son (Rondel, Varley and Webb, 2013):

- Entrada de datos doble: se refiere a la entrada del cuaderno en la base dos veces, por dos personas diferentes. Esta metodología tiene tres variantes:
  - Entrada doble con resolución por un tercero: en este caso una tercera persona resuelve cualquier discrepancia entre la primera y la segunda entrada.
  - Entrada doble con verificación ciega: ninguno de los dos operadores conoce la información entrada por el otro. Si lo entrado por el segundo operador es diferente a lo introducido por el primero, el segundo operador (que es el responsable de la verificación) recibe una advertencia, después de la cual debe examinar cuidadosamente el cuaderno y determinar el valor apropiado antes de salvarlo. Con esta variante, la segunda entrada sobrescribirá la primera si el valor es diferente.
  - Entrada doble con verificación interactiva: en este caso se mantiene que el segundo operador resuelve las discrepancias entre la primera y la segunda entrada, pero si conoce cuál es el valor entrado por el primer operador.
- Entrada de datos simple: se utiliza cuando el cuaderno de recogida de datos se entra una única vez en la base y tiene dos variantes:
  - Entrada simple con revisión: la revisión puede realizarse por una segunda persona contra los datos fuente.
  - Entrada simple sin revisión: este caso, aunque no se recomienda, es cuando después de entrado la información, no se realiza ninguna revisión.
- Reconocimiento de caracteres ópticos (*Optical character recognition*, OCR): se trata de paquetes de *software* utilizados para reconocer caracteres de formularios en papel o imágenes enviadas por fax. Estos datos se colocan directamente en la base. Por ello, los obtenidos por esta vía deben siempre revisarse para garantizar su exactitud.

La utilización de una u otra metodología depende del sistema computacional que se utilice. En estos sistemas la legibilidad del texto puede ser un problema importante en la entrada de los datos. En general a los operadores se les pide que reproduzcan de forma idéntica el contenido del cuaderno de recogida de datos en la base, sin hacer suposiciones sobre los datos que entran. En la mayoría de los casos es ventajoso usar un sistema de banderas, de manera que permita a los operadores identificar el texto ilegible y que luego pueda revisarse por personal más competente. Esto reduce el tiempo de entrada de datos y evita la duplicación de esfuerzos (Rondel *et al.*, 2000).

En los estudios basados en cuadernos electrónicos, la entrada se realiza directamente en el sitio de la investigación a partir de los documentos fuente. En estos casos al contestar las preguntas del cuaderno se realiza el chequeo de los datos que se introducen y estos están disponibles para su análisis de una forma mucho más rápida.

Como parte del procesamiento de datos se requiere realizar un proceso de revisión que contribuye con la limpieza de estos. Esta limpieza permite detectar inconsistencias entre variables relacionadas y que no sean posibles de comprobar durante el proceso de introducción de los datos. Además, posibilita detectar valores fuera del rango que hayan sido introducidos a pesar de los mensajes de advertencia.

Cualquiera de los errores o discrepancias detectados durante el procesamiento de datos requieren de un proceso de clarificación. Los errores pueden detectarse como parte de una revisión manual o de una instrucción de validación que no se cumple. Su solución puede ser interna o requerir de la participación del sitio clínico en cuyo caso se genera un modelo de clarificación de datos (*Data Clarification Form*). En los sistemas para el manejo de los datos se genera una base con todos los cambios realizados, de forma que se mantenga la trazabilidad de estos (Matkar y Gangawane, 2017).

Existen datos en el ensayo clínico como los eventos adversos, la historia médica y los tratamientos concomitantes, que se registran en forma de texto libre. Esto es "se registra con el término que considere el investigador". Sin embargo, para su análisis se requiere una agrupación en categorías que permitan describir mejor los datos. Este proceso de clasificación se denomina *codificación* y la lista de términos estandarizados en estas áreas se denomina *diccionario*. Existen programas que realizan automática-

mente esta codificación y se denominan *autocodificadores*. Los diccionarios más utilizados son:

- COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reactions Terms*): sistema de codificación de reacciones adversas desarrollado hasta 1999 por la Food and Drug Administration. Reemplazado luego por MedDRA.
- WHO-ART (*Adverse Reaction Terms*): diccionario de terminología médica concebido para codificar reacciones adversas, desarrollado en 1968 por el Centro Colaborativo de Monitoreo de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala, Suecia.
- ICD-10 (*International Classification of Diseases*): es la herramienta estandarizada de diagnósticos médicos, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para su aplicación en epidemiología, administración sanitaria y aplicaciones clínicas.
- MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*): es el diccionario estandarizado de términos médicos más completo y actualizado. Su uso durante el desarrollo de productos farmacéuticos (precomercialización y poscomercialización) es exigido por las autoridades sanitarias de registro de los países miembros de la Conferencia Internacional de Armonización.
- WHO-DDE (*Drug Dictionary Enhanced*): clasificación internacional de medicamentos desarrollado por el Centro Colaborativo de Monitoreo de Reacciones Adversas Medicamentosa de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala, Suecia. Es actualizado varias veces por año.

Los diccionarios MedDRA y WHO-DDE son los más utilizados para fines de registro sanitario (Babre, 2010).

MedDRA es un diccionario de términos médicos desarrollado por la Conferencia Internacional de Armonización al final de la década de los años noventa. Su propósito es facilitar el intercambio internacional de información regulatoria para productos médicos de uso humano. Se utiliza para el registro, la documentación y el monitoreo de la seguridad de los productos médicos antes y después de su autorización para la comercialización. Está abierto a cualquier persona que quiera usarlo, aunque en su implementación inicial la mayoría de los usuarios estaban en Europa, Japón y Estados Unidos. Su creciente uso a nivel mundial por parte de las autoridades reguladoras, las compañías farmacéuticas mundiales, las organizaciones de investigación clínica y los profesionales de la salud, permite una mejor protección global de la salud del paciente (https://www.ich.org/products/meddra.html). En el sitio web se puede encontrar la información necesaria sobre MedDRA (www.meddra.org).

WHO-DDE es el diccionario más completo sobre productos medicinales. Este diccionario cubre nombres de productos medicinales –propietarios y no propietarios– de más de 135 países. En el diccionario pueden encontrarse los códigos de productos vendidos sin receta u OTC, productos vendidos bajo prescripción médica, productos biotecnológicos, derivados sanguíneos, sustancias diagnósticas y medios de contraste. En el sitio web: http://www.umc-products.com puede encontrarse información sobre este diccionario y otros desarrollados por el mismo centro.

Por último, otro diccionario utilizado para intercambiar información de los eventos adversos y que tiene una amplia utilización en los ensayos oncológicos es el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* o CTCAE. Este diccionario, desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos como un sistema para clasificar la naturaleza y severidad de los eventos adversos, en su versión de 2017 incorpora algunos elementos de la terminología utilizada por MedDRA (Departamento de Salud y Servicios Humanos, 2017).

Software para el manejo de datos

Existe una amplia diversidad de *software* para la gestión de datos clínicos. Si bien en el acápite "Programación de las bases de datos" se trató el tema de los sistemas de gestión de datos clínicos, en la actualidad muchos de estos incluyen la gestión del ensayo. Estos sistemas se denominan *Clinical Trial Management System* o CTMS. En el Primer Taller Nacional de Manejo de Datos en la Investigación Clínica realizado en el Centro Internacional La Pradera, La Habana, Cuba, en 2016, se presentó una conferencia sobre la evolución de los sistemas de captura electrónica de datos en ensayos clínicos. En ella se planteó que estos sistemas ofrecen la posibilidad que el cuaderno electrónico sea dinámico, es decir, que puede "reaccionar" ante la entrada de un dato, lo que posibilita un control más eficiente de la información registrada.

Los *software* utilizados para el manejo de los datos deben permitir realizar la entrada de datos en la base, garantizar su validación, la gestión de las inconsistencias que se detecten en el proceso, también conocida como *manejo de discrepancias* o *queries* y la exportación de datos hacia formatos aceptados por los *software* de procesamiento estadístico. Deben ser sistemas seguros que manejen diferentes roles o tipos de usuario y que, en función de estos, se asignen privilegios o permisos para le entrada, verificación y manipulación de los datos. Además, deben ser sistemas donde se garantice la trazabilidad de todas las operaciones.

Existen guías que regulan diferentes aspectos de estos sistemas. La Food and Drug Administration, establece, entre otras, pautas para los sistemas que se usan, para el establecimiento de las firmas electrónicas en los registros electrónicos y para la validación de estos *software*:

- *Computerized Systems Used in Clinical Investigations:* establecida en 2007 contiene las características que deben cumplir los sistemas automatizados utilizados en las investigaciones clínicas. Esta guía tuvo una primera edición en abril de 1999 y complementa la guía *Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application.* Además, contribuye a la armonización internacional de la agencia al aplicar esta guía a los datos fuente generados en los sitios clínicos.
- *Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application*: establecida en agosto de 2003 describe los criterios bajo los cuales la Food and Drug Administration considera equivalentes las firmas electrónicas en los registros electrónicos y las firmas manuscritas en los registros impresos. Es aplicable a cualquier registro requerido o presentado a esta agencia.
- *General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff*: esta guía, establecida en 2002, describe los principios generales de validación que la Food and Drug Administration considera aplicables a la validación del *software* de dispositivos médicos o la validación del *software* utilizado para diseñar, desarrollar o fabricar dispositivos médicos. Este documento sustituye al documento "Principios generales de validación de *software*", Versión 1.1, con fecha 9 de junio de 1997.

Estas guías si bien aplican para los productos e intervenciones a registrar en Estados Unidos, la mayoría de los países las adoptan como guías para sus regulaciones.

Muchos de los sistemas de gestión de ensayos clínicos utilizados en la industria farmacéutica son comerciales, aunque existen algunos de código abierto. Ejemplos de sistemas comerciales son ORACLE CLINICAL, CLINTRIAL, MACRO, RAVE y eClinical Suite, entre otros. En términos de funcionalidades, estos *software* son similares y no tienen ventajas significativas uno sobre otro. Son herramientas con precios elevados y necesitan una infraestructura tecnológica sofisticada para su funcionamiento. Entre los sistemas de código abierto, los más destacados son OpenClinica, openCDMS, TrialDB y PhOSCo. Estos *software* están disponibles libres de costo y son tan buenos como sus contrapartes comerciales en términos de funcionalidad. Cada uno de ellos puede descargarse de sus respectivos sitios web (Krishnankutty *et al.*, 2012).

En Cuba el Centro de Informática Médica de la Universidad de Ciencias Informáticas ha desarrollado el sistema Xavia SIDEC para el manejo de los datos de ensayos clínicos realizados en el Centro de Inmunología Molecular. Este sistema, presentando en la Convención Internacional de Salud, Cuba-Salud 2018, tiene como objetivo contribuir a mejorar el diseño y conducción de dichos ensayos clínicos (Tamayo, Ugarte y Pulido, 2018).

Lo descrito en este acápite responde al cumplimiento de lo establecido en el documento de las Américas de Buenas Prácticas Clínicas apartado 6.5.3. "Cuando se utilicen sistemas de manejo electrónico de datos del estudio o sistemas electrónicos remotos de datos del estudio…". De forma similar, en el documento E6 (R2) se refleja en el apartado 5.5.3.

El corazón de la calidad de la investigación, en su etapa preparatoria, reside en la redacción de un protocolo que sea científicamente sólido, viable y ético. Sin embargo, ello no garantiza el resultado esperado. La calidad de la investigación depende, en su etapa de implementación, de la correcta gestión de los datos (Reyes, 2017). Por ello tener en cuenta los elementos descritos en este capítulo favorecerá la obtención de resultados que reflejen de forma exacta lo sucedido en la investigación.

Bibliografía

Babre, D. (2010). Medical coding in clinical trials. *Perspectives in clinical research*, 1(1), 29-32. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149405/

Center for Cancer Research National Cancer Institute (2012). Clinical Data Management. Disponible en: https://ccrod.cancer.gov/confluence/download/attachments/71041052/CDM.pdf

Chow, S. Ch. and Liu, J. P. (2004). *Clinical Data Management in Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies*. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, pp. 628-648.

Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

ECRIN (2018). Requirements for certification of ECRIN Data Centres. Disponible en: https://www.ecrin.org/sites/default/files/Data %20centre %20certification/Standards %20v4 %20201804.pdf

Food and Drug Administration (2002). General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../ucm085371.pdf

Food and Drug Administration (2003). Guidance for Industry. Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125125.pdf

Food and Drug Administration (2007). Guidance for Industry. Computerized Systems Used in Clinical Investigations. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070266.pdf

Friedman, L. M., Furberg, C. D. and DeMets, D. L. (2010). Fundamentals of Clinical Trials. *Springer*. DOI: 10.1007/978-1-4419-1586-3

Gaddale, J. R. (2015). Clinical Data Acquisition Standards Harmonization importance and benefits in clinical data management. *Perspect Clin Res*, 6(4), 179-183. DOI: 0.4103/2229-3485.167101

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (2016). ICH harmonized guideline. Integrated Addendum to E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf

Krishnankutty, B., Bellary, Sh., Kumar, N. B. R. and Moodahadu, L. S. (2012). Data management in clinical research: An overview. *Indian J Pharmacol*, 44 (2), 168-172. DOI: 10.4103/0253-7613.93842

Little, R. J., D'Agostino, R., Cohen, M. L., Dickersin, K., Emerson, S. S., Farrar, J. T. *et al.* (2012). The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. *N Engl J Med*, 367(14), 1355-1360. DOI: 10.1056/NEJMsr1203730

Matkar, S. and Gangawane, A. (2017). An outline of data management in clinical research. *International Journal of Clinical Trials*, 4 (1), 1-6. DOI: http://dx.doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20170302

Organización Panamericana de la Salud (2005). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf

Reyes, B. H. (2017). Manual para la Estandarización de Estudios Clínicos en Chile: desde la concepción hasta la publicación. *Revista médica de Chile*, 145(9), 1228. https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000901228

Rondel, R. K., Varley, S. A. and Webb, C. F. (Eds.) (2000). *Clinical Data Management*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

Society for Clinical Data Management (2013). *Good Clinical Data Management Practices*.

Tamayo R., Ugarte Y. y Pulido M. (2018). Conducción de ensayos clínicos utilizando el sistema XAVIA SIDEC. Universidad de Ciencias Informáticas. Disponible en: http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/connvencionsalud/2018/paper/view/1883/1272

Ugarte Céspedes, Y., Tamayo Peña, R., Pulido Morera, M. (2018). Conducción de ensayos clínicos utilizando el sistema XAVIA SIDEC. III Convención Internacional Cuba Salud. Palacio de convenciones. La Habana. Cuba

SECCIÓN IX. BIOESTADÍSTICA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Maytee Robaina García
Coordinadora

Capítulo 14. Conceptos estadísticos básicos para los ensayos clínicos

Carmen Valenzuela Silva
Maytee Robaina García

El razonamiento estadístico se involucra con la investigación desde el inicio mismo del estudio con el diseño, donde se determina cuáles son los análisis y las inferencias correspondientes. Es necesario, por tanto, que los investigadores comprendan los elementos estadísticos básicos y dominen las peculiaridades de su razonamiento en los ensayos clínicos, además de los estándares internacionales relacionados vigentes, de modo que se pueda lograr una interrelación fluida del equipo de trabajo, así como la calidad del estudio y de sus publicaciones.

Durante la etapa de planificación de un ensayo clínico, el bioestadístico participa en conjunto con los investigadores clínicos en la definición de la hipótesis, los objetivos, las variables y su operacionalización. También le corresponde definir en el protocolo los temas propios de estadística: tamaño de muestra, métodos de generación de la secuencia aleatoria y otros elementos de la aleatorización, así como el plan de análisis estadístico que incluye todos los procedimientos para el análisis de los datos, tanto descriptivos como inferenciales.

La información que contiene cada uno de esos capítulos en el protocolo debe ser descrita según las pautas que establecen los procedimientos normalizados de trabajo y las guías internacionales correspondientes. Es imprescindible consultar la guía de la Conferencia Internacional de Armonización ICH E-3 (1997) y ICH E-9 (1998), además, la guía de protocolo de ensayos clínicos SPIRIT (Chan, 2013) y la guía del contenido del plan de análisis en ensayos clínicos (Gamble, 2017). También son de mucha utilidad los estándares para el reporte con calidad de ensayos clínicos aleatorizados vigente CONSORT (Moher, 2010) y sus extensiones, así como los principios para informar métodos y resultados estadísticos en la literatura científica publicada, SAMPL (T. A. Lang, 2013), ambas disponibles en el sitio de la red que promueven la calidad y transparencia de las investigaciones en salud, EQUATOR (*Enhancing the Quality and Transparency of health Research*), con acceso en un sitio libre en http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort.

En la etapa de procesamiento, el análisis se realiza según lo planificado. El análisis estadístico incluye siempre técnicas descriptivas e inferenciales en la generalidad, las que dependen del diseño del estudio y de la realidad de los datos disponibles.

Tanto para el cálculo de los tamaños de muestra, la generación de secuencias de asignación de tratamientos, así como para el análisis de los datos se utilizan *software* generales o específicos, por lo que la tecnología constituye una valiosa y necesaria herramienta de trabajo dada la complejidad de la teoría subyacente (Robaina, 2007 y Mirabal, 2010).

En esta sección se exponen algunos conceptos básicos de estadística, la asignación de tratamientos/aleatorización, tamaño de muestra, el plan de análisis estadístico, y el análisis e interpretación de los datos, específicamente para ensayos confirmatorios comparados. Además, se incluye el tema de metaanálisis dado la implicación que tienen los resultados de un ensayo clínico particular para que potencialmente sea incluido en los metaanálisis.

Conceptos estadísticos básicos

Al diseñar ensayos clínicos se parte de problemas bien identificados que afectan a determinada población (infinita), los que se abordan en una parte de ella (muestra); para después observar y evaluar las consecuencias de esa actuación (respuesta según algún criterio bien definido). En términos generales el investigador evalúa si cierta medida terapéutica (intervención-tratamiento) es capaz de provocar una respuesta utilizando la experimentación para someter a prueba sus hipótesis de la relación causa-efecto.

La estadística constituye una herramienta de vital importancia para el diseño y toma de decisiones en presencia de incertidumbre. Se estructura en métodos para resumir, describir y caracterizar los atributos evaluados, identificar regularidades y hacer generalizaciones, apoyados en el cálculo de las probabilidades de ocurrencia de los eventos de interés. Tales métodos contribuyen a comprender, mejorar y optimizar la efectividad, eficiencia y productividad de la información que se genera como resultado de la investigación clínica experimental.

En términos generales, toda la metodología estadística facilita la descripción exacta o aproximada de un fenómeno de interés. No obstante, se distinguen dos grupos de técnicas, que Barriuso resume como: "*Estadística descriptiva*, en la que se estudian las técnicas necesarias para la organización, presentación y resumen de los datos obtenidos. *Estadística inferencial*, en la que se estudian las bases lógicas y las técnicas mediante las cuales pueden establecerse conclusiones sobre la población en estudio a partir de los resultados obtenidos en una muestra" (Pastor-Barriuso, 2012).

En los ensayos clínicos el fenómeno u objeto de estudio, usualmente la respuesta en términos de farmacocinética, toxicidad, eficacia o efectividad de una intervención ante una enfermedad de interés, tiene componentes que no se pueden predecir con certeza, es decir, tiene elementos aleatorios. En la mayoría de los casos no es posible realizar

la experimentación con el 100 % de las unidades experimentales (personas y episodios), sino con un subconjunto de ellos, ni tampoco es posible "medir" el 100 % de los atributos que pueden estar incidiendo en el mecanismo de acción y de respuesta individual.

Para lidiar con la incertidumbre que generan las anteriores imprecisiones o desviaciones de la verdad absoluta, es necesario definir, conocer e integrar algunos conceptos básicos utilizados en estadística:

– Población: la totalidad de individuos o elementos en los cuales puede presentarse determinada característica susceptible de ser estudiada. En los ensayos clínicos la población está constituida por pacientes con la enfermedad en cuestión, es una población "infinita", no está delimitada en tiempo ni espacio, sino por los criterios del estudio. En general estas poblaciones de pacientes suelen ser restringidas ya que las preguntas van dirigidas más bien a ciertos tipos de pacientes dentro de esa población. La población de estudio de todos los tipos de ensayos clínicos debe definirse según los criterios de inclusión y exclusión.
– Muestra: una parte o subconjunto de la población. Para lograr muestras representativas, que repliquen las características de la población sobre las cuales recaerá la inferencia de los resultados, el investigador toma precauciones en el diseño. En los ensayos clínicos esta serie de características que delimitan la población infinita sobre la cual se desea hacer las inferencias, componen los criterios de inclusión y exclusión de pacientes.
– Unidad experimental: elemento de la muestra sobre el que se van a medir los atributos de interés. Solo es de interés inferir (o aplicar generalizaciones) a los pacientes que tengan las similares características de los que se observarán. Las técnicas apropiadas para obtener conclusiones acerca de la población cuando se trata de poblaciones infinitas son las relacionadas con la inferencia estadística.
– Las características o cualidades de los pacientes bajo investigación, que varían de un individuo a otro y que se miden utilizando, siempre que sea posible, mediante instrumentos objetivos que cuantifiquen o clasifiquen a los individuos se denominan *variables aleatorias*: propiedades, rasgos o cualidades de los elementos de la muestra que son medibles.

Dependiendo de la naturaleza de las mediciones, las variables se pueden clasificar en:

– Variables cuantitativas: las que se miden por cantidades numéricas, con las que se pueden hacer operaciones aritméticas. Se pueden distinguir en:
  • Continuas: cuando entre dos valores cualesquiera, se admite un valor intermedio, es decir, medidas en la escala de los números reales, por ejemplo: peso corporal (21,6 kg; 22,8 kg…).
  • Discretas: cuando no se admiten valores intermedios, medidas en la escala de los números enteros, por ejemplo: número de eventos adversos (0, 1, 2, 3,…).
– Variables cualitativas: aquellas que evalúan una cualidad o condición. Se pueden distinguir en:
  • Ordinales: cuando entre las categorías de medición, es posible establecer algún orden; por ejemplo: respuesta tumoral (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad).
  • Nominales: cuando no se puede establecer ordenamiento entre las categorías de la variable; por ejemplo: color de la piel (blanca, negra o mestiza).

Es importante definir adecuadamente el tipo de variable porque en dependencia de ello se definen los métodos para describirlas y representarlas gráficamente, así como las técnicas de análisis que se aplicarán. El valor de las variables depende en muchos casos de factores no controlables o desconocidos y por tanto aleatorios. Estos se pueden representar a través de alguna función matemática, *nombrada función de distribución de probabilidad*.

Una función de distribución de probabilidad es una función analítica que describe el comportamiento probabilístico de una variable aleatoria. Si la variable es discreta su distribución de probabilidades especifica la probabilidad de que ocurra cada uno de sus valores; en el caso de que la variable sea continua la distribución de probabilidades permite determinar las probabilidades correspondientes a intervalos de valores de la variable.

Dependiendo de su naturaleza (cuantitativa o cualitativa), las variables pueden ser más eficientemente aproximadas usando distribuciones específicas conocidas y cuya expresión analítica facilita su manejo desde el punto de vista matemático, por ejemplo, la función de distribución normal o gaussiana, evaluada muy frecuentemente en el caso de las variables cuantitativas continuas, tiene propiedades matemáticas deseables (es simétrica, la media, mediana y moda coinciden en su punto central) que contribuyen a una mejor comprensión de la forma que tienen los datos y de los métodos para su descripción. Son conocidas y usadas también, por ejemplo, la distribución binomial y la distribución Poisson para variables discretas. Otras distribuciones como la t de Student y chi-cuadrado, también se aplican, aunque no directamente, al comportamiento de una variable aleatoria medida en los individuos, sino de un variable que se construye a partir de otras variables. Por ejemplo, la distribución chi-cuadrado con n grados de libertad es la distribución que sigue la suma de los cuadrados de n variables independientes distribuidas N(0, n1).

Las distribuciones de probabilidad permiten la aproximación a los valores reales de los atributos de interés, usando medidas descriptivas resúmenes que dependen de la delimitación y operacionalización que se establezca de las variables.

Delimitación y operacionalización de las variables

En los ensayos clínicos se clasifican las variables que se miden en los pacientes, en función de los objetivos a los que están vinculadas dentro del estudio.

La variable principal (véase acápite "Capítulo IV. Diseño del ensayo") debe ser la medida de mayor relevancia para evaluar el problema en estudio; caracteriza el efecto de la intervención (criterio de respuesta) y es la que se utiliza para conformar la hipótesis del estudio y, además, responde al objetivo principal.

La selección de la variable principal, también llamada *primaria*, debe reflejar las normas aceptadas en el campo de investigación que se estudia (ICH E-9, 1998). Desde el punto de vista regulatorio, la selección de las variables para algunas entidades están definidas en guías clínicas específicas por enfermedades, disponibles en la web de entidades regulatorias internacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Agencia de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA). Se considera de utilidad consultarlas a modo de armonizar y de la calidad del estudio.

Un ejemplo de la correspondencia o vínculo entre estos elementos del protocolo de ensayo clínico comparado y el uso de las guías de agencias regulatorias mencionadas (FDA, 2018 y EMA, 2013), para evaluar un antidepresivo en pacientes con depresión mayor se describe a continuación (Valle, 2018):

- Variable principal: Cambio de puntuación inicio-final de la escala de evaluación de síntomas y signos antidepresivo. La Agencia de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos sugiere explícitamente la escala de Hamilton para la depresión (HAMD-17).
- Criterio de respuesta antidepresiva (criterio de respuesta clínica relevante): reducción del valor del puntaje inicio-final, en la escala (HAMD-17 ≥ 50 %). El momento de la evaluación en estudios de corta duración se sugiere que sea de al menos cuatro semanas posteriores al inicio del tratamiento.
- Hipótesis (superioridad tratamiento antidepresivo vs placebo): se espera que la proporción de pacientes que respondan en el grupo tratado supere en al menos 30 % a los que tienen esa respuesta en el grupo control, con respuesta esperada de 40 % de respuesta en el control (placebo).

Los valores esperados que se establezcan deben estar documentados en la justificación del estudio.

Las variables secundarias son también medidas de soporte del objetivo primario o medidas vinculadas a los objetivos secundarios; también son consideradas como variables de respuesta.

Las variables de control son aquellas en las que se conoce o sospecha que tienen influencia sobre la aparición del efecto y por tanto deben ser controladas, evaluadas desde el inicio del estudio, antes de la aplicación del tratamiento.

Las variables de respuesta, (las que miden el efecto y permiten comparar sus acciones) pueden ser varias. Por ejemplo: muerte intrahospitalaria y reducción del tamaño del área de infarto, pero resulta ya conocido que la localización del infarto y el tiempo que transcurre entre el comienzo de los síntomas y el inicio del tratamiento, influyen sobre la acción que tiene el trombolítico. Por lo tanto, si los grupos no son homogéneos con respecto a estas variables los resultados no se deben solamente a la intervención, lo cual limita el alcance de la investigación. Si el investigador se percata de esta situación puede tomar alguna medida para evitarla**,** lo que las convierte en variables de control.

Hay variadas formas de control de variables y se pueden ejercer en el diseño, en el análisis o en ambos momentos. Varios procedimientos estadísticos se ocupan particularmente de estos tipos de variables, así como de la forma de estudiarlas y analizarlas.

Es necesario especificar las variables que se observarán y tener claridad de su naturaleza, pero esto no es suficiente como método. También hay que operacionalizarlas o determinar cómo se van a observar.

En el diseño del ensayo clínico debe quedar rigurosamente definido: ¿qué datos se necesita obtener de los sujetos que se incluyan en la investigación? Por ejemplo: si se quiere evaluar la influencia de algunos factores de riesgo en la respuesta a un tratamiento para el cáncer de pulmón, puede necesitarse determinar en cada sujeto el valor de las siguientes variables:

- Hábito de fumar.
- Antecedentes familiares.

Pero, del hábito de fumar se quiere: ¿conocer solo su existencia, o la cantidad de cigarrillos diarios que consume el sujeto, o el tipo de cigarrillo, o el tiempo que lleva fumando? De los antecedentes interesa solamente ¿si tiene algún antecedente familiar de la enfermedad en estudio, o de cualquier otra enfermedad oncológica, o en qué vínculo familiar se ha presentado?

Debe quedar claramente definido cómo se va a medir en cada caso.

Luego de operacionalizadas las variables, para describir su comportamiento se definen un conjunto de indica-

dores o índices que sugieren la forma y disposición de los datos. Las principales medidas resúmenes se describen a continuación, en función de la naturaleza de las variables.

Estadística descriptiva. Algunas medidas resúmenes

Las medidas resúmenes para variables cuantitativas, usadas para describir los datos, se pueden agrupar según índices de:

- Localización: para precisar medidas de posición y tendencia central, indicando los valores límites y promedios de la distribución.
- Dispersión: para definir agrupación o disgregación en la distribución de los datos. Cuantos más pequeños sean, más información aportarán los índices de localización.
- Forma: para evaluar la situación de los datos desde los ejes verticales (simetría) y horizontales (curtosis).

Se puntualizan a continuación para los índices de localización y dispersión, las medidas de más frecuente uso en el resumen de los datos provenientes de la investigación clínica.

Índices de localización

La media

Es el promedio aritmético de las observaciones (x_1, x_2,... x_n), es decir, la suma de todos sus valores dividido entre la cantidad de elementos:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + ...x_n}{n}$$

La mediana

Representa el valor que en una serie ordenada de datos ocupa la posición central.-Ese valor de la mediana (m) cumple que por encima y por debajo de él se encuentra la misma proporción de observaciones. Cumple que: $P(X \leq m) \geq 1/2$ y $P(X \geq m) \geq 1/2$.

Se calcula ordenando los números y eligiendo al que ocupa exactamente la posición central. Si se observa un número par de datos, la mediana es el promedio de los dos puntos centrales.

Un ejemplo muy sencillo: si los valores de la muestra son 1, 2, 3, la mediana es 2. Por debajo de 2 hay un valor (1) y por encima de 2 hay un valor (3), por tanto, por debajo de la mediana hay 1/3 = 33,3% de las observaciones y por encima también hay 33,3% de las observaciones. En este ejemplo, la mediana es 2, quedan por encima y por debajo, igualmente, 2/3 de las observaciones ($P(X \leq 2) = 2/3$ y $P(X \geq 2) = 2/3$.

Los cuartiles

Dividen a la muestra en cuatro subgrupos con igual cantidad de elementos. Existen tres cuartiles: Q_2, Q_2 y Q_3.

El primer cuartil, Q_1, deja por debajo de sí al 25 % de las observaciones con puntuaciones inferiores. Se puede ubicar dividiendo la cantidad de elementos (n) entre 4. Una vez ordenados los datos, Q_1 es el que ocupa la posición n/4.

El segundo cuartil, Q_2, deja por debajo de sí al 50 % de las observaciones con puntuaciones inferiores, coincide con la mediana. Se puede ubicar dividiendo la cantidad de elementos (n) entre 2. Una vez ordenados los datos, Q_2 es el que ocupa la posición n/2.

El tercer cuartil, Q_3, deja por debajo de sí al 75 % de las observaciones con puntuaciones inferiores. Se puede ubicar dividiendo la cantidad de elementos (n) entre 3/4. Una vez ordenados los datos, Q_3, es el que ocupa la posición 3n/4.

La moda

Representa el valor que se repite el mayor número de veces, el de mayor frecuencia.

Si dos o varias puntuaciones tienen la misma frecuencia y esa frecuencia es la máxima, la distribución es bimodal o multimodal.

Cuando todas las puntuaciones de un grupo tienen la misma frecuencia no hay moda.

En caso que los datos se puedan aproximar por alguna distribución simétrica, la media constituye una correcta aproximación de la tendencia central, sin embargo, es muy sensible a la ocurrencia de valores extremos.

La mediana, sin embargo, por definición, siempre representa la posición central de los datos y coincide con la media si la distribución de los datos es simétrica. Por ejemplo: supongamos que tenemos el siguiente conjunto de datos:

$$x = (2, 5, 1, 3, 4, 2, 6)$$

La media:

$$\bar{x} = \frac{2+5+1+3+4+2+6}{7} = \frac{23}{7} = 3{,}28$$

Para calcular la mediana se ordenan los valores (1, 2, 2, 3, 4, 5, 6), el que ocupa la posición central, la mediana es 3.

La moda es igual a 2, pues es el único valor que se repite en más de una ocasión.

Si el último número fuera 690, en lugar de 6 (lo cual constituye un evidente valor extremo):

La media de:

$$\bar{x} = \frac{2+5+1+3+4+2+690}{7} = \frac{707}{7} = 101$$

El resultado de esa cálculo es 101 y la mediana de esa misma serie de datos (ordenada): 1, 2, 2, 3, 4, 5, 690 es 3.

Es decir, un único valor extremo determina el valor de la media, que para nada constituye en este caso el centro de la distribución de los datos.

Índices de dispersión

Rango

Es la diferencia entre el valor máximo y el mínimo. Es sensible a los valores extremos:

– Rango intercuartílico (RI): es la diferencia entre el tercer y el primer cuartil. Constituye una medida de desviación respecto a la mediana:

$$RI = Q_3 - Q_1$$

– Varianza (S^2): se define como la media de las diferencias cuadráticas de cada observación respecto a la media:

$$S^2 = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(xi - \bar{x})^2$$

Es una medida de cuánto se separan los datos de la media. Dado que se calcula respecto a la media, es igualmente sensible a la presencia de valores extremos. La varianza se expresa en las unidades de la variable al cuadrado.

– Desviación estándar (S): se calcula como la raíz cuadrada de la varianza, tiene la característica de que se expresa en las mismas unidades que la variable:

$$S = \sqrt{S^2}$$

Índices de forma

Indican la forma de la distribución de los datos, si la distribución es simétrica, si carece de datos en algunas zonas (índices de simetría), si es más fina hacia el centro y si tiene colas más o menos gruesas que la distribución normal (índices de curtosis). Ambos tipos de índices se calculan en función de los cuartiles o percentiles.

En la práctica, los índices de forma no son usados con frecuencia. La exploración de la simetría y forma de la distribución se efectúa a través de la realización de una prueba de bondad de ajuste a la distribución normal. Si los datos se pueden aproximar por una función de distribución normal se asume la simetría de la distribución y, en tal caso, es adecuado resumir los datos usando la media y la desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión.

En caso contrario, lo adecuado y con menor riesgo es resumir los datos utilizando la mediana y rango intercuartílico.

En el caso de las variables cualitativas se utilizan las frecuencias absolutas (número de ocurrencias por categoría) y frecuencias relativas o porcentuales (por ciento respecto al total), para describir su comportamiento. Por ejemplo, se observan en una muestra de 20 individuos, 8 hombres y 12 mujeres. La forma de resumir los datos del género es la siguiente: hombres/mujeres: 8 (40 %)/ 12 (60 %)

Errores

Dada la complejidad, elevada variabilidad, factores de confusión y causas de variación no observables en el curso de la investigación clínica, es imprescindible minimizar las fuentes de error. Se definen dos tipos de errores:

– Error aleatorio: grado de incertidumbre por haber observado solo una muestra de la población de interés. No se puede evitar. La mejor manera de incidir en que sea mínimo es mediante la selección adecuada de la muestra, en calidad y cantidad.

– Error sistemático (sesgo): cualquier efecto que produce resultados que se apartan sistemáticamente del valor real, cuando se introduce un error en el diseño del trabajo, ya sea en la selección de los individuos, en la información recogida o en su análisis e interpretación (estos elementos se mencionan además en los acápites "Debilidades de los ensayos clínicos" y "Otros sesgos en los ensayos clínicos").

El concepto de error sistemático viene estrechamente vinculado al de validez. A la ausencia de error sistemático se le llama validez interna.

Hay diferentes modalidades o formas de error sistemático, que se introducen durante el diseño, conducción y análisis de los datos que se deben tener identificados, con la intención de evitarlos o minimizarlos. Se pueden agrupar en: sesgos de selección y sesgos de información u observación.

Sesgos de selección

El sesgo de selección hace referencia a cualquier error que se deriva del proceso de identificación de la población a estudiar. Puede ocurrir, por ejemplo, si se ha revisado solo parcialmente la literatura existente. Se pueden producir por la no "intercambiabilidad" de los grupos de intervención, en la selección del grupo control, por la presencia de confusores, debido a pérdidas en el seguimiento. El proceso de aleatorización contribuye a minimizar esta forma de sesgo.

Sesgos de información u observación

El sesgo de información u observación incluye cualquier error sistemático en la medida de información sobre la exposición a estudiar o los resultados. Los sesgos de observación o información se derivan de las diferencias sistemáticas en las que los datos sobre exposición o resul-

tado final, se obtienen de los diferentes grupos. El sesgo de información es, por tanto, una distorsión en la estimación del efecto por errores de medición en la exposición o enfermedad o en la clasificación errónea de los pacientes. Las fuentes de sesgo de información más frecuentes son:

- Instrumentos de medición (tanto en la variabilidad del observador como en el instrumento de medición).
- Criterios diagnósticos incorrectos.
- Omisiones.
- Imprecisiones en la información.
- Errores en la clasificación.
- Errores introducidos en la confección de los modelos de recogida de datos o en el llenado de los mismos.
- Conocimiento en el criterio de asignación o de la asignación propiamente.
- Errores de desempeño (los pacientes reciben intervenciones adicionales selectivamente correlacionadas con la asignación).

La minimización de los sesgos sistemáticos se potencia con el adecuado diseño de la investigación, teniendo en cuenta los pilares fundamentales de la investigación clínica. Las técnicas de mayor importancia para reducir o controlar los sesgos son la aleatorización y el enmascaramiento.

El enmascaramiento limita la ocurrencia de sesgo en la conducción e interpretación, dada la influencia que puede tener el conocimiento del tratamiento asignado, en la actitud de los pacientes y en la evaluación de las variables.

La aleatorización introduce el azar en la asignación de los tratamientos mediante alguna técnica que favorezca que cada paciente tenga similar oportunidad de ser asignado al tratamiento en investigación (véase acápite "Asignación aleatoria" y capítulo 15).

Inferencia estadística

Teniendo en cuenta que el ensayo clínico se realiza sobre una muestra de la población de interés, la estadística inferencial resume un conjunto de técnicas para derivar conclusiones en la población.

Estas conclusiones estarán sujetas a error como consecuencia de la variabilidad aleatoria inherente al procedimiento de selección muestral (Barriuso, 2012: 60).

A grandes rasgos, las técnicas de inferencia se pueden resumir en la estimación puntual, la estimación por intervalos de confianza y las pruebas de hipótesis. Algunas definiciones necesarias:

- Parámetro: un valor de la población que se desea conocer a partir de los datos estadísticos obtenidos de la muestra (Barriuso, 2012: 2).
- Estadístico (o estadígrafo): cualquier operación realizada sobre los valores de una variable (no depende del parámetro desconocido).

A continuación se resumen los elementos esenciales de cada una.

Estimación puntual

Constituye una aproximación al valor del parámetro poblacional desconocido.

Conociendo los estadísticos descriptivos muestrales, una forma natural de estimar muchos parámetros es utilizar el estadístico muestral correspondiente.

Así, la media muestral es un estimador puntual de la media poblacional y la proporción de casos de una enfermedad en la muestra es un estimador puntual de la probabilidad de tener la enfermedad en la población. No obstante, para un determinado parámetro poblacional pueden contemplarse distintos estimadores alternativos. Algunos estimadores de la media poblacional distintos de la media muestral podrían ser, por ejemplo, la mediana (Pastor-Barriuso, 2012: 60), entre otros.

Los estimadores para que constituyan buenas aproximaciones deben poseer algunas características deseables: insesgadez, varianza mínima y consistencia, que garantizan el parecido con el parámetro desconocido.

No obstante estas características, cada estimación trae aparejado un margen de error de estimación, que se expresa en términos del error estándar. Combinando la estimación puntual y su error, se puede obtener un rango de valores dentro del cual se encontrará el verdadero valor del parámetro poblacional con un cierto grado de confianza.

Estimación por intervalos de confianza

Un intervalo de confianza es un rango de valores (intervalo) dentro del cual se encuentra el verdadero valor del parámetro poblacional con determinada confianza.

La construcción de un intervalo de confianza depende del estimador puntual, de su error estándar, de las propiedades de la distribución de probabilidad del estimador, del nivel de confianza y del tamaño de muestra. Su construcción es similar para todos los parámetros y su expresión general es:

$$\text{Estimador puntual} \pm x_{1-\alpha/2}\, EE$$

Donde:

$x_{1-\alpha/2}$: denota el percentil $1-\alpha/2$ de la distribución muestral del estimador.

EE: el error estándar y $(1-\alpha)\%$ el nivel de confianza (Pastor-Barriuso, 2012: 61).

La amplitud del intervalo de confianza es una medida de la precisión de la estimación. A mayor error estándar la amplitud del intervalo será mayor.

En los ensayos clínicos es usual la utilización de un error tipo I (α = 0,05), lo que genera intervalos al 95 % de confianza.

Contar con un intervalo al 95 % de confianza permite creer en que si se repitiese el experimento un número grande de veces, en el 95 % de ellas, el valor del parámetro desconocido se encontrará dentro de los límites especificados.

En la práctica se obtiene solamente una muestra y se calcula con ella un intervalo de confianza. Este intervalo puede o no contener al parámetro, por tanto, no es razonable asignar una probabilidad a este evento.

La proposición adecuada es que el intervalo contiene al parámetro "con una confianza" del (1– α)%.

Se pueden realizar estimaciones por intervalos de confianza para la media, la mediana, la varianza, para una proporción, considerando en cada caso la distribución de probabilidad que se aproxima a la variable en cuestión con la que se desea hacer inferencias. Por ejemplo: en una muestra de 50 pacientes tratados con un nuevo medicamento para el linfoma no Hodking se desea estimar la proporción de éxito en función de la respuesta objetiva tumoral. Se observa que 24 de los 50 pacientes tienen respuesta objetiva:

$$\hat{p} = \frac{24}{50} = 0,48$$

Teniendo en cuenta el teorema central del límite, si el tamaño de muestra es lo suficientemente grande, los datos se pueden aproximar por una distribución normal y el intervalo de confianza al 95 % adopta la forma:

$$\hat{p} \pm Z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}} = 0,48 \pm 1,96 \cdot 0,07 = (0,34;\ 0,62)$$

con lo cual se puede esperar que la proporción de éxito al tratamiento en la población de pacientes con linfoma no Hodking se encuentre entre el 34 % y el 62 % con una confianza del 95 %.

Este enfoque es mucho más informativo que el de estimación puntual y permite contar con una medida de magnitud del efecto más eficiente.

En los estudios clínicos aleatorizados muchas veces el interés no está dirigido solamente hacia la estimación de parámetros desconocidos sino hacia su comparación entre diferentes intervenciones o respecto a un valor predeterminado. En función de esta intención se pueden formular hipótesis o conjeturas, que deben ser evaluadas desde el punto de vista estadístico.

Prueba de hipótesis

Técnicas que permiten evaluar el grado de compatibilidad de los datos muestrales con una hipótesis predeterminada.

Se parte del planteamiento de una hipótesis nula, denotada por H_0, que usualmente representa el valor preestablecido del parámetro poblacional, o la igualdad entre los parámetros de las diferentes intervenciones. Esta hipótesis se acepta si los datos muestrales no aportan suficiente evidencia en contra de la misma. En caso contrario se rechaza en favor de la hipótesis alternativa, denotada por H_1, que se corresponde con la negación de la hipótesis nula (Barriuso, 2012). Usualmente se especifica en la hipótesis alternativa lo que se desea demostrar.

Cualquiera de estas decisiones se toma con cierto margen de error. En la práctica se tienen los siguientes escenarios:

	H_0 cierta	**H_1 cierta**
Se acepta H_0	No hay error (verdadero negativo)	Error de tipo II (β: falso negativo)
Se acepta H_1	Error de tipo I (α: falso positivo)	No hay error (verdadero positivo)

Se definen los errores de tipo I y II como:

- α = P (aceptar H_1 | ½H_0 es cierta), probabilidad de rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad es cierta.
- β = P (aceptar H_0 | ½H_1 es cierta), probabilidad de no rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad es falsa.

La probabilidad de error ante cualquiera de ambas decisiones debe ser pequeña para que sea fiable. A priori, el procedimiento preespecífica errores pequeños, usualmente α = 0,05 y β = 0,2.

Se denomina nivel de significación de una prueba de hipótesis, a la probabilidad de cometer un error de tipo I.

Si la hipótesis alternativa es cierta, la probabilidad de tomar la decisión correcta se conoce como potencia de la prueba y coincide con (1 – β).

Se denomina significación de una prueba y se suele representar con la letra p, al valor calculado tras observar la muestra, y que debe tomar el nivel de significación para estar en una situación donde se dude entre rechazar o no una hipótesis. Es decir, la probabilidad que se obtuviese unos datos más extremos que los obtenidos, si se repite el experimento un número grande de veces y la hipótesis nula fuese cierta:

$$P = P(d \geq do \mid ½H_0)$$

Donde:

D: valor observado.

Do: valor preestablecido del parámetro poblacional.

Se puede entonces considerar la significación como un indicador de la discrepancia entre una hipótesis nula y los datos muestrales. Cuanto más cercano sea a cero, más evidencia se tiene en contra de la hipótesis nula. Si la significación es inferior al nivel de significación fijado de antemano, por ejemplo, el 5 %, se rechaza la hipótesis nula (se ha superado el umbral de duda razonable a favor que no hay efecto). Es decir:

- Si $p \leq \alpha$ se rechaza H_0.
- Si $p > \alpha$ no se rechaza H_0.

A continuación se exponen algunos comentarios críticos sobre las pruebas de hipótesis.

El valor de p se define como una probabilidad, que en términos prácticos no responde directamente a la pregunta de cuán seguro se está de la certeza de la hipótesis. Solo permite adoptar una conducta dicotómica de aceptar o no la misma.

El nivel de significación se establece de manera lógica, pero arbitraria, por lo que unos mismos datos pueden ser estadísticamente significativos o no, dependiendo del nivel de significación elegido ($\alpha = 0,1$, $\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$). Por ejemplo si $\alpha = 0,05$, para un valor de $p = 0,051$, no se rechaza la hipótesis nula; y si $p = 0,049$, sí se rechaza.

Un resultado estadísticamente significativo no aporta elementos sobre la magnitud del efecto.

La significación estadística deja de tener sentido cuando el tamaño de la muestra es lo suficientemente grande que cualquier diferencia detectada, por pequeña que sea, permite rechazar la hipótesis nula.

Es importante tomar conciencia de las insuficiencias de estos métodos basados en el contraste o prueba de hipótesis y combinarlos con los métodos de estimación, que permiten realizar inferencias sobre la magnitud del efecto. Por ejemplo, si se tiene un resultado estadísticamente significativo, $p = 0,03$, se rechaza la hipótesis nula, con lo que se puede esperar que las intervenciones tengan un comportamiento diferente. Para responder a la pregunta de ¿cuán diferentes se puede esperar que sean? se debe estimar el intervalo de confianza para la diferencia entre los grupos.

Los conceptos y métodos hasta ahora especificados se agrupan dentro de lo que se conoce como *inferencia estadística frecuentista*. La misma realiza generalizaciones únicamente basadas en los datos del experimento en curso. La información previa solo es tomada en consideración durante la etapa del diseño de la investigación.

En general y en los ensayos clínicos en particular, en el que las etapas de desarrollo ocurren de manera secuencial en el tiempo, se va acumulando de manera natural un volumen de información, que sería deseable combinar o usar explícitamente en los análisis del ensayo clínico en curso.

Desde el punto de vista matemático, el reverendo Thomas Bayes formuló y demostró en 1764 un teorema conocido como *teorema de Bayes* que permite combinar la información previa con los datos del experimento en curso y realizar inferencias con la totalidad de la información.

De manera formal, sea θ el parámetro desconocido, lo que se desea estimar, por ejemplo, proporción de respuesta completa; D, los datos derivados del ensayo en curso. El teorema plantea que:

$$P(\theta/D) = \frac{P(D/\theta)P(\theta)}{P(D)}$$

Es decir, la probabilidad final $P(\theta/D)$, conocida como probabilidad a *posteriori*, del parámetro dado, se puede calcular combinando la información inicial o previa disponible $P(\theta)$.

La aplicación del teorema de Bayes se conoce como *inferencia bayesiana* y permite aprender y aprovechar la evidencia que se va acumulando en la toma de decisiones.

La combinación formal de estas probabilidades puede no ser trivial desde el punto de vista analítico y computacional. En muchos casos solo es posible utilizando herramientas de simulación y es por ello que, a pesar de su valor conceptual, se ha limitado su uso en la práctica habitual. Sin embargo, con el desarrollo de los sistemas automatizados y ordenadores se han desarrollado herramientas que permiten su aplicación.

Adicionalmente, con el creciente desarrollo en el diseño flexible de los ensayos clínicos, el uso de la información disponible de manera formal y explícita en el análisis de los datos, es esencial para incidir en la minimización del tamaño de muestra, en el avance más rápido del proceso de evaluación y en el consecuente incremento de la eficiencia de la investigación y más pronta disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas.

Capítulo 15. Aleatorización/asignación de tratamientos

Maytee Robaina García

En el capítulo 5 se insistió en la fortaleza de los ensayos controlados y aleatorizados como diseño experimental, donde el control concurrente, la aleatorización y el enmascaramiento son características distintivas y necesarias del diseño para la evaluación rigurosa de una intervención. Por otra parte, en el capítulo 14 se estableció que la inferencia estadística tiene el reto de generalizar a la población lo observado en la muestra. En este capítulo se describe cómo es que el azar interviene en ese proceso de asignación de los sujetos a los tratamientos y proporciona bases para que esas inferencias sean válidas no solo por permitir calcular la incertidumbre originada por estudiar un subconjunto de casos sino, porque, además, y, sobre todo, previene el sesgo de selección.

Inferencia y aleatorización

Como se describe en Cobo (2014), la inferencia estadística recurre al azar de dos formas dependiendo del diseño de investigación: al seleccionar las unidades de muestreo o al asignar los tratamientos que se quieren comparar a las unidades de muestreo. En los ensayos clínicos el azar se introduce con la asignación y no con la selección o extracción al azar de la muestra (que es como ocurre en los estudios observacionales). Esto es así porque la selección al azar de los participantes requiere disponer de un listado de todos los miembros elegibles de la población y eso no es posible en la investigación clínica.

El procedimiento aleatorio se introduce en los ensayos clínicos con posterioridad a que los pacientes se han seleccionado para su inclusión (según criterios del estudio) y a que hayan firmado el consentimiento informado. Por tanto, la inferencia en los ensayos clínicos no se basa en la selección o extracción al azar de la muestra, sino en la asignación aleatoria, con lo que se busca obtener comparabilidad de los grupos.

Al realizar la asignación aleatoria se generan muestras de una misma población, por ejemplo, dos en caso de dos grupos de tratamiento. Dado que ambas muestras provienen, de manera aleatoria, de la misma población, la distribución de todas las variables es la misma a nivel poblacional. Al ser muestras aleatorias, aplican las características estadísticas necesarias para la inferencia. Si, por ejemplo, la variable de respuesta es numérica y estamos interesados en comparar medias, la diferencia de las medias muestrales (1) tiene como valor esperado la diferencia poblacional entre medias, es decir, no hay sesgo y (2) su imprecisión es la suma de las oscilaciones de las dos medias, lo que proporciona su error estándar. Por tanto, el resultado de un estudio aleatorizado concreto (1) apunta en la dirección correcta; y (2) permite cuantificar la desviación esperada del valor real.

Como todas las variables (conocidas y desconocidas) se espera que queden igualmente distribuidas en los grupos (en virtud del proceso de asignación aleatoria), las diferencias entre los grupos no son explicables por ninguna de ellas, lo que ofrece las bases de una estimación no sesgada del efecto (causal) de la intervención.

En los ensayos clínicos la validez de la inferencia está dada por el diseño; esto es, se trata de un experimento aleatorio, la distribución de probabilidad del estadístico de prueba bajo la hipótesis nula es inducida por la aleatorización en sí misma. Pero más allá de la capacidad de usar las pruebas estadísticas de forma válida sin necesidad de especificar un modelo, la importancia fundamental de la aleatorización es que permite hacer inferencias causales (Tiasis, 2007). Esto se debe a que el proceso de la asignación aleatoria produce intercambiabilidad (independencia) de las intervenciones (tratamiento asignado) y los potenciales resultados, y de esta manera se puede estimar el promedio de los efectos causales (respuesta) de manera consistente. Los términos solamente expuestos no son triviales, la teoría de causalidad implicada puede ser consultada (Rodríguez-Villamizar, 2017).

Para poder establecer causalidad en los ensayos clínicos es necesaria la comparabilidad inicial de los grupos en estudio y se puede lograr mediante el proceso de asignación al azar. Piantadosi (2005) y De Moler (2010) resumen las consideraciones técnicas para hacer la asignación aleatoria: Reducir el sesgo de selección, producir una comparación equilibrada y cuantificar los errores atribuibles al azar; de ellas la primera es la más importante (Moher *et al.*, 2010). Un esquema de asignación debe satisfacer todos estos objetivos, para que el resultado del ensayo no sea cuestionado.

Aleatorización

La aleatorización, como se expuso en el acápite "Asignación aleatoria" es el proceso de asignar aleatoriamente a los participantes a uno de los grupos de tratamiento de un ensayo controlado. Tiene dos componentes: la generación de una secuencia aleatoria y la implementación de esa secuencia, la que debe realizarse mediante un proceso que se denomina *ocultación de la asignación* que hace referencia a la necesidad de que los participantes se mantengan cegados a la secuencia aleatoria, al menos hasta que ocurra la asignación (Schulz, 2007; Cochrane,

2005). Este elemento es vital para el éxito de la aleatorización; si el ocultamiento de la asignación no es adecuado, la aleatorización de un ensayo clínico fracasa (Schulz, 2007).

Ejemplo de secuencias de asignación aleatorias hipotéticas

Para introducir algunos términos y el tema se presentan dos secuencias de asignación aleatoria hipotéticas para un ensayo igualmente hipotético. La siguiente secuencia aleatoria correspondería a un ensayo de dos grupos (A y B) con tamaño de muestra de 50 pacientes. Fue generada en un ordenador y en el primer caso se utilizó el método aleatorio simple. Al primer paciente que se incluya en el estudio le correspondería el tratamiento A, al segundo el tratamiento B y así sucesivamente hasta incluir 50 pacientes, número que correspondería al tamaño de muestra del estudio:

1 A 2 B 3 A 4 A 5 B 6 A 7 B 8 B 9 A 10 A
11 B 12 A 13 B 14 A 15 A 16 B 17 B 18 B 19 B 20 B
21 B 22 B 23 B 24 B 25 B 26 B 27 A 28 A 29 A 30 A
31 B 32 B 33 B 34 B 35 A 36 B 37 B 38 A 39 A 40 B
41 B 42 A 43 B 44 A 45 A 46 A 47 A 48 A 49 A 50 A

La muestra es pequeña y como se generó mediante el método aleatorio simple la cantidad de efectivos por grupo no quedó balanceada (24 A y 26 B), lo que es un inconveniente de ese método. Para este estudio se pudiera elegir el método de asignación en bloques balanceados de igual tamaño (10), que logra (restringe) que cada 10 pacientes incluidos, queden igual número por grupos (A5 y B5). Como el tamaño de muestra es 50 una opción es definir los bloques de tamaño 10, y generar cinco bloques en total:

1 B 2 A 3 A 4 B 5 A 6 B 7 B 8 B 9 A 10 A
1 A 2 B 3 A 4 A 5 A 6 B 7 B 8 A 9 B 10 B
1 B 2 B 3 A 4 B 5 A 6 A 7 A 8 A 9 B 10 B
1 B 2 A 3 A 4 B 5 A 6 B 7 A 8 B 9 B 10 A
1 B 2 A 3 B 4 A 5 A 6 B 7 B 8 B 9 A 10 A

Este proceso que genera la lista o secuencia de asignación es aleatorio también, pero se restringe a que cada 10 pacientes haya igual cantidad de tratamientos. En el acápite "Tipos o formas de generación de la secuencia aleatoria (técnicas de aleatorización)" se describen algunas características de este y de otros métodos.

Elementos que intervienen en el proceso de la asignación de tratamientos

La aleatorización es un proceso que incluye los siguientes elementos:

- Cómo se genera la secuencia de asignación de tratamientos.
- Cómo se hace el ocultamiento de la asignación.
- Descripción de la implementación (quién generó la secuencia, quién incluyó a los pacientes participantes, quién hizo la asignación a los tratamientos).

Estos elementos de la asignación de tratamientos deben quedar descritos en el protocolo, en el informe de un ensayo clínico aleatorizado y, además, en la publicación de cada ensayo controlado y aleatorizado. La adecuada descripción permite valorar la posibilidad o no de ocurrencia de sesgo de selección y la validez interna del estudio. En la tabla 15.1 se muestran las preguntas de chequeo en las guías para protocolo y de reporte de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (SPIRIT, 2013; Consort, 2010).

Generación de la secuencia

La generación de la secuencia de asignación de tratamientos no siempre es aleatoria. Es así, si está determinada por un proceso aleatorio, si no se puede predecir y si cada participante tiene una probabilidad conocida de recibir una intervención antes de la asignación (Meinert, 2013). Ese es el caso de la generación que se obtiene de una tabla de nú-

Tabla 15.1. Preguntas relacionadas con la aleatorización en la lista de chequeo (Consort, 2010)

Sección/tema	No. preg	Lista de comprobación
Aleatorización Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria
	8b	Tipo de aleatorización, detalles de cualquier restricción (como bloques y el tamaño de los bloques)
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones

Tomado de: EQUATOR Network (Enhancing the QUality and Transparency Of health Research). Disponible en: http://www.equator-network.org/

meros aleatorios o mediante funciones generadoras de números aleatorios en programas informáticos, aunque también pudiera ser el lanzamiento de una moneda y obtener cara y cruz, y definir para cada uno el tipo de tratamiento.

El proceso que genera la secuencia puede ser pseudoaleatorio o determinista como es el caso de la asignación mediante minimización donde el primer paciente se asigna aleatoriamente y la mayoría de las asignaciones posteriores dependen de las asignaciones previas. Aunque no es aleatorio se puede demostrar que este método produce resultados que satisfacen las pruebas estadísticas de aleatoriedad y produce inferencias válidas, que unido a otras ventajas hace que sea muy utilizado (Piantadosi, 2007; Meinert, 2013).

En ocasiones se genera la secuencia mediante procesos *cuasi aleatorios*, como, por ejemplo, la asignación según la fecha de nacimiento del paciente, el día de la semana o mes del año, o el número de historia clínica o alternando los grupos por pacientes según la llegada al sitio. En la práctica este tipo de asignación introduce sesgo de selección y se puede demostrar que produce resultados que no satisfacen las pruebas estadísticas tradicionales de aleatoriedad. No se debe utilizar.

En resumen, el término *aleatorio* tiene un significado técnico preciso, a pesar de lo cual se usa a menudo de manera inadecuada para describir asignaciones que no son aleatorias (Moher *et al.*, 2010). Por ello se recomienda referir que se hace una asignación aleatoria cuando realmente sea así y en todos los casos describir los métodos. En acápite "Tipos o formas de generación de la secuencia aleatoria (técnicas de aleatorización)" se describen algunos métodos frecuentemente utilizados.

Sobre la generación de la secuencia se debe describir:

- Método utilizado para generar la secuencia de asignación, por ejemplo, una tabla de números aleatorios o si fue generada mediante un procedimiento automatizado.
- La unidad de asignación o unidad a la que se aplicará la intervención o tratamiento. Por lo general es una persona, pero puede ser una parte de una persona (por ejemplo, un ojo o un oído) o un conjunto de personas (clúster).
- La razón de asignación de unidades a los grupos, que es 1:1 si se incluye igual cantidad de unidades en cada grupo, pero puede ser 1:2 si se incluye el doble de pacientes en uno de los grupos.
- Si la generación de la secuencia fue simple o restringida (aleatorización en bloques ya sea de tamaño constante o de tamaño variable, aleatorización estratificada) y las eventuales restricciones impuestas en el diseño de asignación.
- Si la aleatorización es fija o dinámica (adaptativa), donde respectivamente se definen en dependencia si la secuencia de asignación está completamente definida desde el inicio del estudio (antes de incluir el primer paciente) o si se va generando a medida que se van incluyendo los pacientes. La minimización es un método de asignación dinámica. Simón describe las adaptativas como métodos de asignación en el que la proporción de asignación por grupo cambia durante el estudio, en función de las asignaciones anteriores, de los datos de referencia (ejemplo covariables) o de los resultados observados (Viada *et al.*, 2009).

Mecanismo de ocultamiento de la asignación

La ocultación de la secuencia de aleatorización consiste en que quien asigna a los participantes desconozca la secuencia de aleatorización, al menos hasta que vaya a ser aplicada a cada sujeto reclutado para el estudio. En caso de que, por ejemplo, el que asigna es el investigador, este no sabe si la siguiente asignación corresponde un grupo u otro; pero, además, si el estudio es enmascarado tampoco sabrá qué grupo corresponde a qué tratamiento. De esta forma se evita cualquier tipo de preferencia para que un sujeto determinado reciba o no la intervención o tratamiento experimental.

Existen diversos métodos para ocultar la secuencia aleatoria. En primer lugar es deseable que la asignación la realice alguien externo al ensayo como puede ser el servicio de farmacia del sitio clínico o de forma centralizada, mediante un sistema de aleatorización central al que se accede por teléfono o por internet, de modo que al incluir la información del nuevo participante, automáticamente y de manera no manipulable ya quede definido el tratamiento que este recibirá.

Cuando la participación de terceros no es factible, el uso de recipientes numerados precintados se describe como un buen método para el ocultamiento de la asignación. En ese caso, las intervenciones (medicamentos) se incluyen en recipientes idénticos que son precintados y numerados de manera secuencial según la serie de asignación. Otra opción es el uso de sobres secuencialmente numerados, lacrados y opacos que contienen el código de asignación. En ambos casos el procedimiento debe ser estrictamente realizado y mantenerse bajo supervisión ya que pueden ser violados, especialmente en estudios no cegados. Por ejemplo, un investigador que desee que determinado tipo de pacientes ingrese en un grupo de tratamiento específico, puede estar tentado a observar a contraluz el contenido del sobre o incluso abrirlo y volverlo a cerrar; violación grave que provoca la pérdida de la validez del estudio.

Los métodos para la generación de códigos de aleatorización centralizados por vía telefónica, por fax o en-

criptados a través de sistemas de cómputo, favorecen el ocultamiento de la asignación. Un método que se utiliza internacionalmente, y cada vez con mayor frecuencia a partir del desarrollo tecnológico, son los sistemas de asignación automática en los sitios web.

Los códigos de asignación solo se abren después del análisis final o durante el estudio en caso de que ocurran condiciones especificadas en el protocolo, por ejemplo, aparición de eventos adversos inesperados graves o emergencias en las que se requiera, para el manejo clínico del paciente, conocer el tratamiento que está recibiendo.

Acerca del ocultamiento de la asignación es bueno realizar dos distinciones necesarias.:

– Los métodos o las técnicas de generación de la secuencia aleatoria difieren de los de ocultamiento de la asignación; los segundos implementan la secuencia aleatoria.
– El ocultamiento o cegamiento de la asignación no es lo mismo que cegamiento o enmascaramiento del ensayo clínico: tienen diferencias teóricas y prácticas. En un ensayo controlado y aleatorizado siempre puede y debe ser implementado la ocultación o cegamiento de la asignación, que cuando es adecuado, evita el sesgo de selección y protege a la secuencia hasta la asignación del tratamiento. El cegamiento del ensayo impide el descubrimiento de cuál fue el tratamiento asignado durante la conducción del estudio, protege la secuencia después de la asignación del tratamiento, y no siempre puede implementarse en los ensayos controlados y aleatorizados.

Implementación de la asignación

Para poder calificar el proceso de aleatorización y una eventual previsibilidad de la asignación, es fundamental describir quién y cómo se preparó la secuencia de asignación, quién y cómo decidió la inclusión de los pacientes y quién y cómo realizó la asignación a las intervenciones.

En qué momento del estudio es que se realiza la asignación de tratamientos

Para un paciente dado, la asignación se realiza justo antes del inicio de la administración del tratamiento, después de que el investigador clínico haya verificado que ese paciente cumple con todos los criterios de inclusión; que se haya declarado como elegible para el estudio, y después que haya firmado el consentimiento informado. Es importante que no medie un tiempo entre la asignación aleatoria y el inicio del tratamiento para evitar que puedan ocurrir eventos que afecten la comparabilidad inicial entre los grupos como, por ejemplo, la muerte o la utilización de medicamentos incompatibles con los tratamientos a comparar.

Tipos o formas de generación de la secuencia aleatoria (técnicas de aleatorización)

Existen diversas formas de generar la secuencia aleatoria o técnicas de aleatorización. Cuatro muy utilizadas son: aleatorización simple, en bloques, estratificada y la minimización.

Aleatorización simple

Es la asignación al azar pura basada en una proporción de asignación única. Se conoce también como aleatorización completa y es utilizada con frecuencia. La asignación es el equivalente de tirar una moneda al aire con cada participante. Es impredecible y supera los niveles de prevención de sesgos de todas las demás alternativas, pero puede producir desequilibrios en los tamaños de los grupos, sobre todo cuando el tamaño muestral es pequeño. Esto puede producir desequilibrios entre las características basales de los grupos. En estos casos se prefiere el uso de otras técnicas de aleatorización. Para el caso de ensayos abiertos este método disminuye el sesgo de selección, resultando de especial utilidad siempre que se disponga de una muestra suficientemente amplia y no se persiga el objetivo de lograr grupos homogéneos temporalmente.

Aleatorización restringida

Se le llama así a cualquier enfoque aleatorio que no sea una asignación aleatoria simple:

– La asignación al azar en bloques es la forma más común de asignación restringida. El bloque se puede utilizar para asegurar un balance en cuanto a la cantidad de pacientes en cada grupo en cualquier momento del estudio. Si, por ejemplo, se hacen bloques de ocho participantes, se asignan cuatro pacientes a cada grupo y cada ocho pacientes los grupos quedan balanceados en los tratamientos. Es necesario la imprevisibilidad de la secuencia. Aunque el orden de las intervenciones varía aleatoriamente dentro de cada bloque, una persona que ejecute el ensayo puede deducir algunas de las asignaciones de tratamiento siguientes si supiera el tamaño del bloque. Por ello en el protocolo no deben describirse los detalles de las secuencias generadas, en ese caso esto queda descrito en la carpeta estadística del estudio. En estudios no cegados se puede evitar que la secuencia sea previsible definiendo tamaños de bloque más grandes y con variación aleatoria del tamaño del bloque.
– La asignación aleatoria estratificada se utiliza para garantizar un buen equilibrio de algunas características de los participantes. Particularmente en ensayos pequeños puede ocurrir que por azar los grupos de estu-

dio no estén bien emparejados para las características iniciales, por ejemplo, la edad y el estadio de la enfermedad. Esto debilita la credibilidad del estudio. Estos desequilibrios pueden evitarse sin sacrificar las ventajas de la asignación al azar. La estratificación asegura que el número de participantes que reciben cada intervención se equilibren dentro de cada estrato, requiere alguna forma de restricción, como el bloque dentro de los estratos. La estratificación sin asignación en bloque es ineficaz. La asignación al azar se realiza por separado dentro de cada uno de dos o más subconjuntos de participantes, por ejemplo, los que definen cada centro de estudio, edad, gravedad de la enfermedad. La estratificación por centro es común. En los ensayos multicéntricos, el centro o sitio clínico es un estrato.

– Minimización: es un método de asignación de tratamiento adaptativo con covariables. Fue introducido por Taves en 1974. Con este método se generan asignaciones para minimizar algunas funciones de diferencia, en función de la cantidad de asignaciones entre los distintos estratos de asignación de tratamiento hasta ese momento. Garantiza el equilibrio entre los grupos de intervención para varios factores o covariables seleccionados del paciente. Generalmente se utiliza haciendo que el primer paciente sea asignado al azar, y posteriormente para cada participante a incluirse en el estudio se identifica la asignación de tratamiento que minimiza el desequilibrio en los factores seleccionados entre los grupos en ese momento. El método puede modificarse para incluir un componente aleatorio con asignaciones probabilísticas de acuerdo con una relación de asignación de tratamiento establecida. La aleatorización adaptativa con covariables es la mejor alternativa a la estratificación, si hay muchas covariables o muchos estratos y covariables en el ensayo. La implementación de la aleatorización adaptativa con covariables requiere el uso de tecnologías, con sistemas de asignación centralizada; en línea o servicios de aleatorización interactivo proveedores de sistemas de respuesta de voz. La minimización tiene la ventaja que los grupos pequeños se parecen mucho en términos de las características de los participantes en todas las etapas del ensayo. La minimización ofrece la única alternativa aceptable a la asignación al azar y algunos han argumentado que es superior. Por otro lado, la minimización carece de las bases teóricas para eliminar el sesgo en todos los factores conocidos y desconocidos. Sin embargo, en general, los ensayos que utilizan la minimización se consideran metodológicamente equivalentes a los ensayos aleatorios, incluso cuando no se incorpora un elemento aleatorio.

Algunas críticas a la aleatorización

En ocasiones se señalan argumentos contra la aleatorización, como expone Piantadosi (2007). Uno es que no es necesario porque los factores de confusión pueden controlarse en el análisis mediante el uso de procedimientos de ajuste estadístico. Pero la medida en que un análisis ajustado puede controlar la confusión depende de otros dos supuestos:

– Que los investigadores conozcan todos los factores de confusión importantes en los pacientes experimentales y los hayan medido.
– El modelo que se ajuste sea adecuado, así como las suposiciones que subyacen para aplicarlos. La aleatorización evita estos problemas.

La aleatorización no garantiza una objetividad completa en un ensayo, si bien reduce el sesgo de selección, ese no es el único, también pueden ocurrir sesgos durante la administración del tratamiento y en la evaluación de los resultados. Es por eso debe combinarse con otras estrategias de diseño para dar validez al estudio como es el cegamiento, medición objetiva, y seguimiento completo de todos los pacientes incluidos, que constituyen los pilares metodológicos de los ensayos clínicos.

Capítulo 16. Tamaño de la muestra

Maytee Robaina García

En un ensayo clínico la muestra debe poseer el atributo de representar a la población de inferencia para lo cual debe cumplir dos requisitos: la aleatoriedad y el tamaño muestral adecuado. Previamente se expuso la necesidad de una buena aleatorización para obtener inferencias válidas y ahora se aborda el tamaño de muestra.

El tamaño de muestra es la cantidad de pacientes que se planifica como necesarios a incluir en la investigación, a partir de cuyos resultados se quiere hacer inferencias a la población especificada.

En la guía ICH-9 (1998) se establece que el número de pacientes que se incluyen en un ensayo clínico deben ser suficientemente grande para obtener respuestas confiables a la pregunta de investigación. Y este número debe determinarse a partir de la variable de respuesta principal del estudio y si no fuera así debe quedar especificado en el protocolo.

La pregunta de investigación es diversa en dependencia de la etapa de desarrollo clínico de la intervención, los estudios en fases tempranas son exploratorios básicamente mientras que en etapas avanzadas del desarrollo interesa confirmar la eficacia y la seguridad de la intervención. Los tamaños de muestra por consiguiente son variables en dependencia, además, de diversos elementos del diseño de cada estudio en particular.

Elementos que intervienen para la determinación del tamaño de muestra

Los elementos que intervienen son: la etapa de desarrollo del ensayo clínico, el diseño del estudio con los objetivos e hipótesis de la investigación. También el tipo de variable principal, la magnitud del efecto esperado, por ejemplo, la diferencia entre los tratamientos que tienen relevancia clínica en estudios comparados, y su variabilidad. Además, se debe tener en cuenta el método estadístico utilizado para el cálculo, el de error considerado como máximo admitir de tipo I o alfa, así como el error tipo II o beta. Otros factores son las pérdidas de pacientes que se prevén que ocurran durante el estudio y muy importante también es considerar, la relación costo-beneficio.

Es importante explorar la sensibilidad de la estimación del tamaño de la muestra a una variedad de desviaciones de los supuestos considerados para el cálculo. Durante el proceso de definición de tamaño de muestra se discuten estos elementos y se muestra a los investigadores una gama de tamaños de muestra apropiada para un rango razonable de desviaciones de los supuestos. En estudios confirmatorios, por lo general los supuestos deben basarse en datos publicados o en los resultados de ensayos anteriores.

La magnitud de la diferencia de tratamiento a detectar (d) puede basarse en la opinión de investigadores y la valoración justificado sobre el efecto mínimo que tiene relevancia clínica o en un juicio sobre el efecto previsto del nuevo tratamiento. Representa la diferencia que se espera encontrar entre los grupos de tratamiento, respecto de la variable principal. Constituye la expectativa de cambio que se espera con la nueva intervención o tratamiento. Se estima a partir de la información disponible (idealmente a partir de estudios de buen nivel de evidencia), que consideraron variables e intervenciones similares. Siempre esto debe ser justificado con la evidencia científica suficiente.

La variabilidad se puede obtener a partir de estudios anteriores y es inherente a cada variable en particular. Es la medida de dispersión que se reporta en el informe de resultados.

Convencionalmente la probabilidad de cometer el error de tipo I se establece en 0,05 (5 %) o menos, según se hagan los ajustes necesarios por consideraciones de multiplicidad; la elección precisa depende de la plausibilidad prevista de la hipótesis bajo prueba y el impacto deseado de los resultados.

La probabilidad de cometer el error de tipo II también debe ser baja. Se establece convencionalmente en 10 % a 20 %, es de interés para el promotor mantener esta cifra tan baja como sea posible especialmente en el caso de ensayos que son difíciles o imposibles de repetir. La potencia o poder de la prueba es la probabilidad de detectar la diferencia cuando realmente sí existe. Esta intención de certeza se establece por medio de la expresión $(1 - \beta)$, y suele ser de 0,90 a 0,80.

Pueden ser aceptables valores diferentes de los niveles convencionales de error de tipo I y tipo II. Por ejemplo, en ensayos clínicos exploratorios se aceptan valores más altos de errores tipo I. Algunos ejemplos:

– En un ensayo clínico en fase I de escalado de dosis, con un diseño clásico 3+3+3. No se realiza un cálculo de tamaño de muestra, sino que la cantidad de pacientes a incluir para estos estudios es variable y depende del nivel donde se detecte el criterio de dosis definido. Que en este caso es el resultado que se desea obtener. Estos ensayos clínicos no se diseñan para hacer inferencias, sino descriptivos y se exploran los resultados de las variables de interés.
– En un estudio en fase II, habitualmente interesa explorar el efecto o el nivel básico de eficacia de un nuevo tratamiento antes de compararlo con el estándar en etapa posterior confirmatoria o fase III. Hay varios métodos para estimar el tamaño de muestra en un ensayo fase II y que se corresponden con el diseño, por ejem-

plo, si el diseño es de una o de dos etapas como la fase II secuencial en grupos. También depende de cómo se mide la respuesta (proporciones o medias).

Un caso sería un diseño clásico en fase II, diseño de Fleming en una etapa. Se especifican dos efectos de tratamiento: un valor asociado con la respuesta esperada de la nueva intervención (πa) y un valor considerado el nivel más bajo que se esperaría de respuesta (πo). El valor asociado a la nueva intervención (πa) se especifica según la evidencia previa o puede ser el efecto mínimo que se consideraría clínicamente importante. El valor considerado como el más bajo aceptable es en general el valor del efecto que tienen los tratamientos habituales o estándar (se establece como más bajo porque el nuevo tratamiento debe tener una respuesta superior a ese valor). Estadísticamente las hipótesis que se prueban son las siguientes:

$$Ho: \pi \leq \pi o \quad y \quad Ha: \pi \geq \pi a$$

Se trata de obtener la estimación de una proporción de respuesta, para lo que se deben incluir un determinado número de pacientes y se decide a favor de πo o de πa en dependencia del nivel de respuesta observado. El cálculo del tamaño de muestra necesario se basa en la distribución binomial exacta para lo que se deben preespecificar esos valores y los valores máximos prefijados de error alfa y beta. Las pruebas estadísticas son unilaterales. El cálculo o definición del tamaño de muestra se realiza utilizando tablas diseñadas para ello o *software* que incluyan esos diseños. Con todo esto se define un punto de corte apropiado entre πo y π1, que corresponde a un número observado de pacientes con respuesta en el estudio, según el cual se decide continuar (porque hay evidencias de efecto deseado con el nuevo tratamiento) o no, en futuras investigaciones.

– Para estudios fase III, confirmatorios, el método clásico se basa en el cálculo de la potencia de un ensayo controlado. Se exponen a continuación los conceptos involucrados en un ejemplo de un ensayo clínico comparado que valoró un tratamiento cuyo efecto se evaluó con la cuantificación del colesterol-HDL. El reporte de del tamaño de muestra calculado se describe:

  "Con un nivel de significación del 95 % (α = 0,05 bilateral) y una potencia estadística del 90 % (β = 0,10) se necesita una muestra total de 876 pacientes (438 por cada grupo de tratamiento) para poder demostrar como estadísticamente significativa una diferencia media de 2,0 mg/dL (con una desviación máxima de 9,12 mg/dL) entre los valores de colesterol-HDL. Si se considera un abandono estimado en un 40 %, el tamaño muestral total incluido debe ser de 1 460 paciente (730 por grupo de tratamiento)".

Esta es una situación típica de una investigación en la cual se desea comparar dos grupos, en este caso, las medias de los niveles de colesterol como variable principal, demostrar una diferencia entre los grupos de al menos 2,0 mg/dL (diferencia clínica de interés o tamaño del efecto), donde el grupo de tratamiento es superior al control. El diseño estadístico se trata entonces de la comparación de dos medias, con una prueba estadística bilateral (se recomienda utilizar una prueba bilateral en estudios en fase III) hipótesis estadística que sustenta la evaluación de:

$$Ho: \mu_1 = \mu_2 \quad y \quad H1: \mu_1 \neq \mu_2$$

El tamaño de muestra necesario en cada grupo se calcula según esta expresión:

$$n = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \cdot S^2}{d^2}$$

Donde:

n: pacientes necesarios en cada uno de los grupos.

$Z_{1-\alpha}$: percentil de la distribución normal estándar, correspondiente al nivel de significación seleccionado. Si la prueba es bilateral entonces hay que utilizar $Z_{1-\alpha/2}$.

$Z_{1-\beta}$: percentil de la distribución normal estándar, correspondiente a la potencia seleccionada.

S^2: varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.

d: valor mínimo de la diferencia que se desea detectar entre las medias de valores de la variable (colesterol, en este caso).

De ello resulta que, el tamaño de la muestra depende de varios factores:

– De la significación y la potencia seleccionadas para la prueba: en la medida que estos sean mayores (y consecuentemente los errores α y β menores ya que el nivel de significación es 1 – α y la potencia es 1– β) el tamaño de la muestra aumenta, si se quiere más confianza en los resultados, entonces se debe examinar más pacientes. Este hecho tiene un efecto matemático en la fórmula, ya que cuando 1 – α (el nivel de significación) aumenta, también lo hace $Z_{1-\alpha}$, y ese término está en el numerador de la fórmula. Lo mismo pasa para la potencia. Los valores que con más frecuencia se utilizan aparecen en la tabla 16.1.
– De la variabilidad del grupo: en la medida que este sea más homogéneo harán falta menos personas y viceversa, si el grupo tiene más variabilidad se necesitarán más pacientes para representarlo. La contrapartida matemática está en el término S^2 (varianza) en el numerador de la fórmula.
– Por último también depende de la diferencia mínima entre las medias (d) que se considere relevante y que

es imprescindible detectar por su importancia: si la distancia entre las medias es menor que d en la práctica se puede considerar como que no hay diferencias entre ellas, porque esa diferencia carece de toda relevancia biológica, económica, física o de la naturaleza que sea la variable en estudio. Es legítimo pensar entonces que si la diferencia que se desea detectar es pequeña, esto redundará en que para descubrirla se necesitan una mayor cantidad de pacientes que si la diferencia a detectar es más grande. En la fórmula esto se transcribe en que d se encuentra en el denominador, o sea, que cuando d sea menor hará que n sea mayor.

Tabla 16.1. Valores de Z más utilizados

A	Nivel de significación	
	Test unilateral ($Z_{1-\alpha}$)	Test bilateral ($Z_{1-\alpha/2}$)
0,200	0,842	1,282
0,150	1,036	1,440
0,100	1,282	1,645
0,050	1,645	1,960
0,025	1,960	2,240
0,010	2,326	2,576
B	**Potencia (es igual para unilateral o bilateral)**	
	Potencia (1 – β)	$Z_{1-\beta}$
0,01	0,99	2,326
0,05	0,95	1,645
0,10	0,90	1,282
0,15	0,85	1,036
0,20	0,80	0,842
0,25	0,75	0,674
0,30	0,70	0,524
0,35	0,65	0,385
0,40	0,60	0,253
0,45	0,55	0,126
0,50	0,50	0,000

A continuación se analizan los datos del problema concreto:

- El nivel de significación es del 95 %, o lo que es lo mismo, es igual a 0,95. Luego 1 – α = 0,95 y α = 0,05. El nivel de error tipo I (falso positivo) que están dispuestos a aceptar como máximo es de 5 %.
- Se dice que la pruebas es bilateral, hay que escoger entonces $Z_{1-\alpha/2}$, según la tabla 16.1, es 1,96.
- La potencia es del 90 %, o lo que es lo mismo, es igual a 0,90. Luego 1 – β = 0,90 y error tipo II o β = 0,10 y $Z_{1-\beta} = 1,282$
- La desviación estándar o típica (DE), que es la raíz cuadrada de la varianza, es 9,12 (en el problema se indica como "desviación máxima de 9,12 mg/dL" y aunque no lo dice explícitamente se refiere a la desviación estándar).
- La diferencia mínima (d) es de 2,00 mg/dL.

Con todos esos datos se puede sustituir en la fórmula:

$$n = \frac{2(1,96 + 1,282)^2 \cdot (9,12)^2}{(2)^2}$$

$$n = \frac{2(3,242)^2 \cdot (83,1744)^2}{4} = 437,1$$

O sea, n = 438 (en estos casos se aproxima por exceso). Esa es la cifra que aparece en el problema como la cantidad de pacientes por grupo de tratamiento.

Ahora bien, cuando se calcula un tamaño de muestra se debe prever los posibles abandonos o pérdidas de pacientes durante el estudio. Si se escoge una muestra de n pacientes es posible que al final varios de esos pacientes, por diferentes causas, no terminen el estudio y las mediciones a ellos realizados no sean útiles. Si esa situación ocurriera, entonces no se llegaría a tener el tamaño de muestra necesario n que se calculó y si las pérdidas fueran muchas puede incluso inutilizar el estudio. El análisis del tamaño de la muestra habría sido en balde. Para mitigar las posibles pérdidas de pacientes se toma en lugar de n un valor mayor que depende del porcentaje de abandonos que se estima pueda ocurrir.

En el problema se estima 40 % de abandonos o pérdidas. La muestra debe incrementarse de forma tal que el número resultante n1 sea tal que, si se reduce en un 40 %, se tenga el tamaño de muestra calculado. Llevado esto a una ecuación algebraica sería:

$$n1 - 0,40\, n1 = n$$
$$(1 - 0,40)\, n1 = n$$
$$n1 = n/(1 - 0,40) = n/0,60$$

Y como se calculó n = 438, se tendrá n1 = 438/0,60 = 730 que es la cantidad final de pacientes que deben incluirse por grupo seleccionado. Como se puede comprobar el 40 % de 730 es 292 (es el número de pacientes que se espera que abandonen el estudio) lo que daría que al final del estudio se logre un tamaño de 730 – 292 = 438.

El nivel de pérdidas que se debe prever para cada estudio depende del contexto de cada ensayo. En este caso los investigadores consideraron este alto valor de 40 %.

Otras posibilidades

Además de las ecuaciones analíticas de potencia y tamaño de muestra habitualmente utilizadas, la simulación estadística puede ser una forma útil de estudiar las propiedades cuantitativas de algunos diseños de ensayos como es el caso de diseños secuenciales.

Capítulo 17. Plan de análisis estadístico

Maytee Robaina García

Las decisiones estadísticas son determinantes en los resultados de toda investigación, por lo que es esencial que la conducta estadística de cada ensayo clínico esté bien documentada y sea transparente para la comunidad de investigadores.

Los procedimientos estadísticos que se planifican en un ensayo clínico se describen en dos documentos: el protocolo y un documento anexo al protocolo que se denomina *plan de análisis estadístico (PAE)* o *Statistical Analysis Plan*, (SAP) (ICH E9, 1998; Chan *et al.*, 2013).

La guía que establece los principios estadísticos para ensayos clínicos (ICH E9, 1998), declara que: "las características principales del análisis estadístico de los datos se deben describir en la sección de estadística del protocolo". Y que el plan como documento independiente "contiene una elaboración más técnica y detallada, de las características principales del análisis descrito en el protocolo, con especificaciones de los procedimientos para ejecutar el análisis de las variables primarias, secundarias y otros datos".

El responsable de análisis estadístico es quien elabora este plan, que debe quedar completamente definido después de finalizar el protocolo, pero antes de que se abran los códigos de aleatorización. El documento anexo al protocolo sirve de guía al estadístico en el momento del análisis y orienta la presentación del informe estadístico del estudio. Es útil además para los auditores y para la comunidad científica, ya que permite valorar la calidad de la metodología estadística aplicada y la trazabilidad del proceso.

También en el informe final y en el reporte de un ensayo clínico debe quedar claramente descrita la metodología estadística y si hubo cambios al plan previsto (SPIRIT, 2013; ICH 3, 1998; Consort, 2010).

Una guía con el contenido mínimo de elementos esenciales que debe contener un plan de análisis de ensayo clínico, fue publicada en 2017 (GAMBLE, 2017). Su objetivo es mejorar la integridad de los ensayos e informes, además de facilitar la ejecución, la replicación, evaluación crítica, y la identificación de cualquier desviación de los métodos preespecificados. En GAMBLE (2017) se presenta la lista de los elementos mínimos que debe contener el plan de análisis estadístico detallado en un ensayo clínico.

Redacción del plan de análisis estadístico

El responsable de análisis estadístico debe reunirse con el equipo de trabajo donde se definen y se consensan criterios tanto de diseño como de otros elementos generales y estadísticos del estudio. Esta comunicación se mantiene activa durante toda la planificación y ejecución de la investigación, pues pudieran surgir cambios no planificados y que deben enmendarse.

El plan de análisis se define de acuerdo con el diseño, los objetivos, hipótesis de trabajo y variables involucradas. En la sección de estadística del protocolo deben describirse como mínimo estos elementos:

- Hipótesis estadística para responder a las variables principales y secundarias. Se describe formalmente la hipótesis nula y alternativa, el sentido de la comparación (superioridad, no inferioridad, equivalencia, respuesta a dosis, entre otras), así como el momento el periodo de tiempo durante el cual se analizará cada variable.
- Conjunto de datos para el análisis (definición de las poblaciones de análisis).
- Enfoque general de análisis estadístico para responder las preguntas de investigación. Definir claramente cómo se evaluará el efecto principal de tratamiento y velar que haya correspondencia total entre objetivos, diseño, conducción (momentos de evaluación, tiempo de seguimiento, quién lo evaluará y cómo), análisis e inferencia.
- Cómo se analizará la variable principal de eficacia. Definir claramente cuál es el efecto de tratamiento de interés y los métodos estadísticos de análisis.
- Cómo se analizarán las variables secundarias de eficacia.
- Cómo se analizarán las variables de seguridad.
- Descripción estadística de los datos al inicio del estudio (evaluación basal).
- Descripción estadística de los datos para un análisis intermedio (si se planifica).
- Descripción estadística del análisis exploratorio de los datos.
- Determinación de tamaño de muestra.

En general la planificación del análisis se organiza por capítulos que incluyen:

- La descripción de inclusión de pacientes en el estudio: disposición por grupos, desviaciones del protocolo y exploración del cumplimiento de características del protocolo que permiten definir las poblaciones de análisis.
- La exploración de todas las variables desde el punto de vista estadístico para detectar desviaciones que impliquen necesidad de trasformaciones, verificación de los datos disponibles y definición de las pruebas estadísticas a aplicar.

- La descripción por grupos de las características iniciales de los pacientes, que incluyen las variables de control y otras de base (covariables), de manera que se analiza la comparabilidad inicial de los grupos.
- El análisis que responde a la pregunta principal de investigación con la evaluación de las variables principal y secundarias de respuesta. Es aquí donde se debe especificar en términos estadísticos precisos cuál es la hipótesis nula y alternativa; qué tipo de hipótesis es: descriptiva, exploratoria o confirmatoria. Los métodos utilizados para obtener las estimaciones de los parámetros, intervalos de confianza y valores. Métodos utilizados para verificar las suposiciones detrás de los análisis (histogramas, diagramas de caja, pruebas formales, y otros) y enfoques que se deben tomar si los datos no cumplen con las suposiciones. El fundamento de la elección de procedimientos estadísticos. Las estadísticas de la prueba, la distribución muestral de la estadística de la prueba bajo la hipótesis nula, el nivel de significación, si la prueba es de 1 o 2 colas. Si se van a utilizar técnicas bayesianas, especificar qué distribuciones previas se considerarán o cómo se obtendrán con la justificación. Métodos para el manejo de datos faltantes. Si se utilizarán modelos y las particularidades de análisis según el diseño de estudio, por ejemplo, análisis ajustado por covariables y análisis de subgrupos. Especificar los detalles de análisis intermedios si corresponde, entre otras. Para cada análisis se deben establecer los criterios y la metodología estadística implicada.
- La evaluación de la seguridad, métodos para el análisis estadístico de los tratamientos recibidos y concomitantes, la evaluación de las variables de laboratorio, signos vitales y el análisis de los eventos adversos.

Algunos temas propios de estadística

Se describen a continuación algunos temas propios de estadística que sirven de base a algunas de las definiciones que se deben especificar dentro de ese plan: definición del efecto y tamaño del efecto de tratamiento, poblaciones de análisis, comparación de grupos al inicio del estudio, multiplicidad y datos perdidos.

Definición de efecto de tratamiento y tamaño del efecto

En Seen (2008) se describe que en un ensayo clínico el "efecto" de cualquier tratamiento para un paciente dado es la diferencia entre lo que le sucedió al paciente como resultado de administrar el tratamiento y lo que habría ocurrido si el tratamiento no se hubiera administrado. Esto se describe a veces como la visión contrafactual de la causalidad. También deja explicito que aunque la diferencia entre el valor inicial y final de una respuesta en un solo grupo estudiado es un tipo de efecto de tratamiento, no es el efecto que responde a la pregunta de si una intervención provoca una respuesta determinada (evaluación causal), ya que esta última requiere de un comparador concurrente.

El término "tamaño del efecto" se utiliza cuando se comparan dos grupos en estudio respecto a lo que se define como efecto de tratamiento o respuesta. La estimación del tamaño del efecto es esencial para la interpretación de los resultados de un estudio comparado (Ellis, 2010; Hackshaw, 2009 e Iraurgi, 2009).

La estimación del tamaño del efecto depende de la medida en que evalúa la variable de respuesta y pueden expresarse como una diferencia y también como una relación de los efectos en los grupos.

Si la variable de respuesta es un conteo o número, por ejemplo, cantidad de pacientes en que ocurre un evento favorable (éxito) o no (ejemplo la muerte), el efecto en cada grupo se resume en una proporción. En este caso el tamaño del efecto se expresa como una diferencia absoluta de proporciones (diferencia de riesgo) también llamado *riesgo absoluto* o como la razón de proporciones obtenidas en cada grupo (riesgo relativo).

Si la variable es el valor de una medición que se resume por grupos en forma de una media o de una mediana. El tamaño de efecto se expresa estandarizando la diferencia de medias de los valores de cada grupo.

Si la variable es el tiempo hasta un evento que se resume por grupos en forma de tasa de supervivencia en un momento específico o la función de riesgo (*hazard rate*[1]). El tamaño de efecto se muestra como la diferencia de dos tasas de supervivencia en un momento específico, o la razón de las funciones de riesgo (*hazard ratio*).

Siendo un estudio aleatorizado y controlado la estimación del tamaño del efecto de tratamiento requiere de la comparación entre los grupos.

En la planificación de un ensayo se debe especificar la medida apropiada del efecto de tratamiento y también deben definirse todos los elementos que intervienen para que se registre bien el efecto esperado de la respuesta, por ejemplo: en qué momento será evaluada la respuesta y los factores que pudieran interferir con su evaluación, por ejemplo, en qué momento debe evaluarse, quién y cómo la evaluará y si se permite o no el uso de otros tratamientos.

Un ejemplo: para un ensayo controlado aleatorizado doble ciego que evalúa tratamiento antidiabético (A) *vs.* placebo (B):

[1] Corresponde a una tasa o riesgo instantáneo de que ocurra el evento. Se define como el riesgo de sufrir un evento en un intervalo de tiempo extremadamente pequeño dividido por la duración de ese intervalo de tiempo. Puede describirse como la velocidad con la que ocurre un evento.

- Variable de respuesta: hemoglobina glicosilada (HbA1c).[2]
- Criterio de evaluación de la variable de respuesta (*end point*). Cambio del valor de la HbA1c a las 24 semana, respecto al valor basal (μ).
- Estimador del tamaño del efecto: diferencia absoluta de medias del cambio de la HbA1c entre grupos de tratamiento. (δ = μA – μB), en la población de pacientes que no requieren del uso de terapia de rescate (población objetivo).
- ¿Cuál es el efecto de tratamiento que interesa evaluar como objetivo principal en el estudio? Evaluar si el tratamiento es más efectivo que el placebo en la disminución de la HbA1c a las 24 semanas sin que se requiera el uso de terapias de rescate.

Estadísticamente para responder al objetivo:

- Se estima el tamaño del efecto de tratamiento δ, que es la diferencia entre los grupos, respecto al cambio promedio en el valor de la HbA1c a las 24 semanas respecto al valor basal (δ =μA – μB) y se calcula el intervalo de confianza de 95 %, en la población objetivo definida.
- Se prueba la hipótesis estadística: H_0: δ = 0 *vs.* Ha: δ < 0.

En los pacientes que toman terapia de rescate, los datos de la variable de respuesta después de iniciada una terapia de rescate, no deben ser considerados (constituirán datos perdidos) y pudieran haber otros datos faltantes por otras causas. Por lo que se debe definir una estrategia de análisis principal que incluya a todos los pacientes aleatorizados y, por tanto, se debe especificar la estrategia para abordar el problema de los datos faltantes (los pacientes que a las 24 semanas no tendrán el valor de la HbA1c). Para este ejemplo se reemplazó la media de los abandonos en el grupo de tratamiento, por la media estimada de la distribución en el grupo placebo y se realizó un análisis de sensibilidad considerando varios escenarios (Mehrotra, 2017).

Poblaciones de análisis

A pesar que los ensayos clínicos en general son planificados con rigor la mayoría de los ensayos proporcionan datos que no corresponden exactamente a lo planificado. Ocurren muchos problemas durante la realización del estudio, tales como inclusión de pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión o exclusión o puede que un paciente se asigna al azar al tratamiento A, pero se le administra el B, también algunos pacientes abandonan el estudio, otros no cumplen o no toman sus medicamentos como se lo indicaron y así sucesivamente. No incluir a todos los sujetos planificados en el análisis puede sesgar los resultados del ensayo.

Tanto en la guía ICH E3 como en la ICH E9 se describe la selección de poblaciones de análisis y criterios para su definición. En un plan de análisis se definen, al menos, tres tipos de poblaciones para las que se hacen diferentes conjuntos de análisis. Las siguientes son con frecuencia establecidas, aunque no las únicas:

- Por intención de tratamiento: se incluyen todos los pacientes aleatorizados, independientemente del tratamiento recibido y cumplimiento de este, las desviaciones del protocolo, la abstinencia y cualquier situación que ocurra después de la aleatorización. Los pacientes se analizan en el grupo en el que fueron asignados. En general es esta la población principal para la evaluación de la eficacia.
- Por protocolo: se incluyen todos los pacientes de la población por intención de tratamiento que hayan completado el estudio sin desviaciones mayores del protocolo (cada estudio debe hacer sus especificaciones). Se analizarán los pacientes en el grupo al que fueron asignados.
- De seguridad: se incluyen a todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis de tratamiento y se analizan en el grupo que recibieron tratamiento.

El análisis por intención de tratamiento, aunque incluye pacientes que no cumplen con todos los requisitos del protocolo es la población principal de análisis en los estudios confirmatorios a excepción de los estudios de no inferioridad. Las razones por las que debe utilizarse este enfoque son dos: en primer lugar, preserva los efectos de la aleatorización; en segundo lugar, proporciona en general una evaluación del impacto práctico de un tratamiento.

El análisis por protocolo se restringe a los pacientes que cumplen con el protocolo en los términos de elegibilidad, intervenciones y evaluación de resultados. Este análisis contempla la determinación del efecto biológico del nuevo fármaco. Sin embargo, al restringir el análisis a una población de pacientes seleccionada no muestra el valor práctico del nuevo medicamento.

Es importante describir con detalle el número de pacientes identificados, incluidos, aleatorizados y analizados para seguridad y para eficacia, así como los criterios aplicados en la definición de cada población de análisis, y cuál es la hipótesis de trabajo, por ejemplo, en estudios de no inferioridad, cuyo objetivo es demostrar similitud, la aproximación de intención de tratar es inadecuada. En estudios de búsqueda de dosis, la aproximación por protocolo facilita la discriminación entre tratamientos y es aceptable, siempre que posteriormente se siga de estudios de tipo confirma-

[2] La prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un examen de sangre para la diabetes tipo 2 y prediabetes. Mide el nivel promedio de glucosa o azúcar en la sangre durante los últimos tres meses.

torio en poblaciones más amplias y con aproximación por intención de tratar. En los estudios confirmatorios con objetivo de superioridad y que sustentan la demostración de la eficacia de un producto, la aproximación por intención de tratar es la más conservadora y garantiza unas conclusiones más sólidas. La obtención de conclusiones idénticas para todas las aproximaciones es un criterio de robustez y fiabilidad del estudio.

Multiplicidad

El ensayo clínico aleatorio más simple implica la comparación de dos tratamientos con respecto a una sola medida de resultado. En este caso, habitualmente los datos observados se evalúan realizando una prueba de significación estadística en la que se elige un umbral de significancia tradicional (como $p < 0,05$) como evidencia de una diferencia real entre los dos tratamientos.

El problema de la multiplicidad surge cuando se prueban varias hipótesis simultáneamente en lugar de solo una, lo que aumenta la probabilidad de resultados falsos positivos, es decir, la probabilidad de que al menos un resultado sea significativo a $p < 0,05$.

En los ensayos clínicos varias situaciones provocan el problema de la multiplicidad como cuando hay múltiples variables principales de respuesta, múltiples tratamientos a comparar, análisis de subgrupos y análisis secuenciales.

La clave para comprender el problema de la multiplicidad está en el razonamiento estadístico clásico de contraste de hipótesis. En este se calcula –suponiendo cierta la hipótesis nula (la igualdad entre los tratamientos cuando se evalúa superioridad)– cuál es la probabilidad de observar una diferencia como la que de hecho se ha obtenido o más extrema y se rechaza esa hipótesis nula solo si el valor de probabilidad es inferior a uno prefijado (habitualmente 0,05).

La utilización de más de una variable de resultado plantea entonces la pregunta sobre si, manteniendo ese nivel en cada prueba de hipótesis (0,05), en realidad la probabilidad de encontrar un resultado estadísticamente significativo no es entonces mayor que 0,05. Este problema se conoce en estadística con el nombre de *comparaciones múltiples*.

Cuando se efectúa más de un contraste estadístico en el análisis de los datos, el criterio aplicado por la mayoría de los investigadores es el de "ajustar" o "corregir" el nivel de corte (inicialmente $p < 0,05$) dependiendo del número de contrastes efectuado.

El razonamiento es el siguiente: si la hipótesis nula (igualdad de los tratamientos) es en realidad correcta (esto no se sabe y es lo que se intenta averiguar con el estudio) y se utiliza un nivel de significación $\alpha = 0,05$, para rechazarla se está, por tanto, declarando una probabilidad de 0,95 de aceptarla siendo cierta (quiere esto decir que si se realizan muchos estudios del mismo tipo se está aceptando –por término medio– la hipótesis nula –siendo cierta– en 95 de cada 100 estudios).

Si se efectúan dos pruebas diferentes e independientes para contrastar la hipótesis nula, hay cuatro posibles resultados: ninguna de las dos es estadísticamente significativa (en ambas obtenemos $p > 0,05$), las dos son significativas (ambas con $p < 0,05$) y una de ellas es significativa y la otra no. La probabilidad de que ninguna de las dos sea significativa, al considerar sucesos independientes, es $0,95 \cdot 0,95 = 0,90$. Luego la probabilidad que al menos una de ellas sea significativa (suceso complementario) es $1 - 0,9 = 0,1$. Por lo tanto, la probabilidad global que en ese caso rechacemos una hipótesis nula (concluyamos efecto de tratamiento) es 0,1 y no 0,05.

En el caso que se efectúen K contrastes la probabilidad de que ninguno sea significativo será $(1 - \alpha)^K$ y por tanto la probabilidad de que al menos uno de los K contrastes sea significativo es $1 - (1 - \alpha)^K$. Por ejemplo para $K = 10$ contrastes, si utilizamos un $\alpha = 0,05$, la probabilidad de que al menos uno de ellos sea significativo es de 0,40. Este razonamiento conduce al método de ajuste para contrastes múltiples más utilizado rutinariamente, se conoce como *método de Bonferroni*, de tal manera que si se efectúan K contrastes para mantener la probabilidad global ($p < 0,05$) de rechazar incorrectamente en el estudio la hipótesis nula, el nivel de corte a utilizar en cada contraste debe ser $0,05/K$. Por ejemplo, para tres contrastes el nivel de p para el que se rechazará la hipótesis nula será de 0,017 (que es bastante más exigente que 0,05).

Las comparaciones múltiples fueron y siguen siendo polémicas y también han dado lugar a la utilización de forma acrítica de la corrección de Bonferroni. Hay críticas al uso de este tipo de ajuste, fundamentalmente para el caso de múltiples resultados, aunque en principio consideran adecuado efectuar ese ajuste cuando se repite una misma prueba en diferentes subgrupos o en los análisis secuenciales. Se ha descrito en la literatura otras pruebas de ajuste más adecuadas para los resultados de comparaciones múltiples, y no tan restrictivas y que tienen en cuenta la presencia de correlación entre los resultados.

El consejo más simple es diseñar el ensayo especificando por prioridades de análisis en términos de importancia, una variable principal de respuesta o primaria y otras secundarias; también se puede reducir el umbral de significación estadística en caso necesario.

En el plan de análisis estadístico de un ensayo clínico deben especificarse las medidas de ajuste que se utilizarán, para corregir los problemas de multiplicidad en caso necesario. La guía regulatoria de la Agencia del Medicamento Europea trata los puntos a considerar sobre los tipos de

multiplicidad en ensayos clínicos (CPMP, 2002) y aborda este problema desde la perspectiva regulatoria.

Comparabilidad de las características de base entre grupos

El análisis de los datos basales o de referencia describen las características de la población que participa en el ensayo y, por tanto, de la población en la que se pretende realizar la inferencia del estudio. Se deben por tanto especificar las variables y estadísticos de resúmenes a presentar para mostrar estos resultados por grupos de intervención, al inicio de cada análisis de ensayo clínico. Es importante señalar que la asignación aleatoria adecuada evita el sesgo de selección, pero no garantiza la homogeneidad o similitud inicial de los grupos (Meinert, 2013), desequilibrios de estas variables al inicio pudieran no deberse a sesgos sino al propio azar.

Para establecer la comparabilidad de los grupos de tratamiento respecto a las variables demográficas y de base de los pacientes se debe especificar las medidas resúmenes de las categorías de cada variable por grupos de tratamiento. Esto se realiza tanto para las poblaciones de análisis por intención de tratar, por protocolo y de seguridad. En caso de variables continuas se deben mostrar las medidas de tendencia central y variabilidad, como, por ejemplo, la media y desviación estándar; también es necesario especificar el número de pacientes por grupos y los que tienen datos disponibles para cada variable. Detalles de la forma de presentación de resultados en tablas se pueden consultar en SAMPL (2018).

En caso de ensayos multicéntricos se evalúa la comparabilidad por centros. En la guía metodológica de la Agencia del Medicamento Europea (2013) sobre ajuste por covariables, se recomienda prever desde la planificación el análisis ajustado por (controlando) las covariables que se sepa que tienen una asociación fuerte o moderada con la variable principal de respuesta, porque esto generalmente mejora la eficiencia del análisis. También deben preverse realizar análisis ajustado en caso se desequilibrios graves de al inicio, que podrían sugerir el fracaso de la aleatorización o de los procedimientos de ocultamiento de la asignación.

Como se describe en Duolao (2006), el uso de pruebas de significación cuando se comparan los grupos de tratamiento para los desequilibrios en las características iniciales es un tema controvertido. En principio, si la asignación aleatoria se ha realizado correctamente, no es necesario realizar un análisis estadístico de las diferencias entre los grupos basados en pruebas estadísticas porque además de inútil, se incurriría en un problema de multiplicidad. Comparar las variables de base mediante pruebas de significación constituye un ejemplo de mal uso de estas.

Datos perdidos

En esa sección del plan se debe describir como se tratarán los datos faltantes en el estudio, por ejemplo, el uso de imputación múltiple, modelos de efectos aleatorios o análisis de casos completos. Se describe la posibilidad de sesgo que puedan introducir estas técnicas. Se debe describir en términos estadísticos y no estadísticos los supuestos de asumir uno u otro mecanismo de perdidas, por ejemplo, los "aleatorios". También los procedimientos que se utilizarán para describir el patrón de datos perdidos permanentes (abandonos permanentes y los transitorios). Se detallan los métodos analíticos, por ejemplo, qué modelo a va utilizar (para variables continuas, un modelo longitudinal mixto) o cómo se realizar la imputación múltiple (ICH E3; ICH E9; EMA Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials, 2010)

Sobre los datos perdidos

Los datos faltantes, ausentes (*missing data*)*, son* valores no disponibles a pesar de lo planificado en el protocolo (Carpenter, 2008).

En los ensayos clínicos es casi inevitable la no disponibilidad de datos, pero esto puede afectar la validez del estudio, y aunque algunos métodos analíticos sortean mejor este problema, las conclusiones nunca son confiables.

Múltiples recomendaciones apoyan la necesidad de prestar atención al problema de los datos faltantes y su mejor abordaje (National Research Council, 2010, EMA Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials, 2010). Todos apuntan en la misma dirección, la necesidad de implementar estrategias de diseño y de conducción que minimicen los posibles datos ausentes y los riesgos consecuentes para la estimación del efecto y la disminución de la variabilidad cuando se utilizan métodos inadecuados. El énfasis se hace en la necesidad de obtener todos los datos planificados. Son pocos los esfuerzos en esta primera etapa del estudio si se compara con la complejidad que puede alcanzar el análisis cuando faltan datos, la incertidumbre que generan en los resultados y el potencial deterioro de la calidad del resultado de la investigación.

Se describen dos estrategias para enfrentar el problema de datos faltantes: la prevención y el tratamiento. El primero tiene que ver con minimizar los datos faltantes durante el diseño y la conducción del estudio, el segundo con utilizar métodos estadísticos más sensibles e incluir un análisis de sensibilidad cuando se analizan los datos.

Para enfrentar el análisis estadístico cuando no están completos los datos, se hace necesario establecer primero la relación (dado en términos de probabilidad) entre el "valor real" del dato y la observación o no de este, lo que se llama *mecanismo de pérdidas* (*missing mechanisms*).

Cuando faltan datos este mecanismo interviene de manera determinante en el análisis, pero establecer esta relación no es trivial y muchas veces no es posible hacerlo certeramente a partir de la información disponible (incompleta). El mecanismo que genera las pérdidas convencionalmente se clasifica en "completamente aleatorio", "aleatorio" y "no aleatorio" (Little, 1987; Rubin, 1987).

Aunque hay formas más complejas, cuando se realiza el análisis de la variable principal de respuesta de un ensayo clínico que tiene datos incompletos, usualmente se asume uno de esos mecanismos de pérdidas y esta definición tiene implicaciones importantes ya que las propiedades de los métodos estadísticos dependen de cómo se presume que sea ese mecanismo. A su vez, dado la incertidumbre del diagnóstico adecuado, muchas veces el análisis se hace bajo supuestos inestables. Es por ello que cuando la magnitud de las pérdidas pone en dudas la validez de los métodos que se usa, se sugiere realizar un análisis de sensibilidad que examine la robustez de las conclusiones obtenidas (Molenberghs, 2007). No hay un método estadístico que sea universalmente recomendable (este depende de cada estudio) y ninguno suple el análisis que se realiza cuando están todos los datos disponibles (Little, 2012; Molenberghs, 2007 y O'Neill, 2012), pero aun así es necesario enfrentar el problema.

Para este momento en que ya no se tienen los datos, se describen cuatro métodos generales para ajustar datos incompletos (Little, 2012): el análisis utilizando solo a los pacientes que tienen los datos completos (análisis de casos completos), aplicar métodos simples de imputación (mantener el último valor disponible como valor de respuesta y arrastrar el valor de la observación basal), métodos de ecuaciones estimadoras (utiliza ponderaciones) y los métodos basados en modelos estadísticos; este último incluye los modelos basados en la verosimilitud (por ejemplo, los modelos lineales mixtos), los métodos bayesianos y las imputaciones múltiples.

Los dos primeros no son recomendados y menos como únicos en el análisis principal de un ensayo clínico con pérdidas. Los expertos recomiendan los métodos basados en ponderaciones y los basados en modelos porque son menos restrictivos en el supuesto del mecanismo de pérdidas en que se sustentan. A partir de la década del 2000 múltiples publicaciones de estadística aplicada describen variados métodos con variables niveles de complejidad.

Más allá de los métodos de análisis, una estrategia general para abordar el problema de los datos incompletos en ensayos clínicos sugiere la siguiente secuencia: primero, procurar el seguimiento de todos los pacientes aleatorizados, aún si ellos descontinúan el tratamiento (para obtener el valor de las mediciones de respuesta), posteriormente efectuar un análisis inferencial de la variable principal que sea válido bajo un mecanismo de pérdidas que se asuma plausible; para ello se requiere evaluar cuidadosamente en conjunto, las características del problema en cuestión, lo planificado, y explorar detalladamente, por grupos, los datos que faltan y las causas, además de cuantificar los disponibles (White, 2012). Finalmente, realizar alguna evaluación de sensibilidad que explore si los resultados se modifican cuando cambia el supuesto asumido del mecanismo de pérdidas (si hay coherencia en los resultados aumenta la confiabilidad en las conclusiones). Debe realizarse siempre, en este escenario de análisis de sensibilidad el análisis que incluye a todos los pacientes aleatorizados (National Research Council, 2010).

Capítulo 18. Análisis e interpretación de los datos en ensayos clínicos

Maytee Robaina García

El objetivo principal de cualquier ensayo clínico es evaluar qué efectos tuvieron las intervenciones, muchas veces tratamientos, en los pacientes estudiados, para decir qué efectos pueden tener estos tratamientos en la población (Seen, 2008). Los métodos estadísticos proporcionan las herramientas para esto, pues permiten determinar si el efecto de un tratamiento observado en la muestra de pacientes corresponde a un beneficio real o, por el contrario, es el resultado de la simple variabilidad esperada por azar; además de poder cuantificar la magnitud del efecto y de valorar la precisión de los resultados. Pero esto es así cuando se aplican al análisis de un ensayo clínico bien diseñado y bien realizado porque el análisis estadístico evalúa el papel del azar (error aleatorio), sobre la base de que no existe sesgo (error sistemático) (véase acápite "Errores"). Y es que como se plantea Seen (2008): "Para decir qué efectos tendrán los tratamientos o probablemente tendrán, se requieren argumentos que van más allá de cualquier examen formal de los datos".

Se abordan en este capítulo los elementos generales del análisis estadístico en un ensayo clínico.

Organización del procesamiento

La etapa de análisis de datos, también llamada procesamiento estadístico, se inicia cuando están disponibles las bases de datos que cumplen con los requisitos de calidad necesaria y exigida para estos estudios (véase capítulo 13).

El análisis se realiza de acuerdo con el plan estadístico previsto en el protocolo y detallado en su anexo como se describió en capítulo 17. Para organizar el inicio del procesamiento es indispensable ese plan y el protocolo; así como las bases de datos, el modelo del cuaderno de recogida de datos y el manual de codificación de los datos del ensayo. Como parte de este proceso previo al inicio del análisis de los datos, el gerente del ensayo convoca a la reunión previa al procesamiento donde el responsable de estadística retoma y presenta a todo el equipo, el plan de análisis que es confirmado y actualizado en conjunto. Posteriormente el estadístico prepara los códigos en los paquetes estadísticos previstos, para automatizar el proceso. Ya durante el procesamiento se obtienen las salidas con las que se conforma el *llamado informe de procesamiento estadístico*, donde se muestran y se describen, desde el punto de vista estadístico, los resultados principales, así como la metodología utilizada, con especificación de si hubo cambios o no respecto a lo planificado, y las razones que lo justificarían. Este informe se entrega a los investigadores y sirve de base para elaborar el informe final de resultados del estudio y la publicación de la investigación (véase capítulo 10 y acápite "Comunicación de resultados de un ensayo clínico: requisitos de calidad del informe a publicar").

El responsable de estadística es el encargado de elaborar y presentar ese informe de procesamiento al equipo de trabajo. También de documentar, en la carpeta de estadística del ensayo, la trazabilidad del procesamiento que va desde la recepción de las bases de datos originales, hasta el informe estadístico, proceso que puede ser auditado como parte del control de calidad del ensayo clínico (véase acápite "Auditoría").

Análisis de los datos o procesamiento estadístico

Para comprender cómo se analiza un ensayo clínico es bueno recordar:

– Primero: que el interés en este tipo de investigación es la evaluación de una intervención o tratamiento, por lo que los datos que se registran de cada paciente se agrupan en los siguientes tipos de datos: los que describen el *tratamiento* (asignado y recibido), las *características iniciales* de los pacientes incluidos, y los que miden la *respuesta* al tratamiento o intervención y la *seguridad* del paciente durante la administración de esa intervención que es el objeto de evaluación. Cada variable que describe estos datos corresponde estadísticamente a un tipo de variable: cuantitativa, cualitativa o de tiempo, que tiene implicaciones en la forma en que se resume y presenta la información, así como en qué técnicas estadísticas inferenciales se aplican. Todo esto previamente planificado como se describió en el capítulo 17.
– Segundo: que un ensayo clínico es una investigación planificada, con un diseño de tipo experimental, por lo que en el análisis de los resultados también es necesario describir las condiciones en las que se desarrolló el estudio y si se desvió o no de lo planificado.

Por tanto, el análisis de los datos en un ensayo clínico debe incluir toda la información que permita no solo dar respuesta a la pregunta de investigación mediante la evaluación de la intervención en los pacientes, si no, además, analizar las condiciones en las que se desarrolló el estudio y el cumplimiento de lo planificado.

Así el procesamiento de los datos se puede describir que está estructurado en cuatro grandes partes que se corresponden con el plan previsto:

– Análisis de la inclusión de pacientes en el estudio y del cumplimiento de lo planificado en el protocolo (crite-

rios del estudio, cumplimiento de tratamientos, datos disponibles en cada visita, interrupciones del tratamiento y pérdidas de datos con la frecuencia, en qué momento y las razones). Este análisis es descriptivo y, entre otras cosas, permite definir los pacientes evaluables y las poblaciones para el análisis (preguntas 13.a y 14.a de la guía Consort de 2010). También se realiza en esta etapa inicial la exploración de todas las variables y se verifica la necesidad de alguna transformación para el análisis.

– Análisis de las características iniciales de los pacientes: se incluyen variables demográficas, de la historia de la enfermedad, factores pronósticos, entre otros, que son definidas como variables de control en el protocolo (pregunta 15 en la guía Consort de 2010). El análisis es descriptivo y por grupos, y en un estudio confirmatorio la presentación se hace para todas las poblaciones de análisis.
– Análisis de la respuesta o análisis principal del ensayo: es el que da respuesta a la variable y objetivo principal del estudio que en general tienen que ver con la estimación de la respuesta y la aplicación de las pruebas de hipótesis u otros métodos inferenciales planificados de acuerdo al diseño. Donde se analizan las variables tanto principales como secundarias (preguntas 16 a 18 de la guía Consort de 2010).
– Evaluación de la seguridad: donde se analizan los eventos adversos, los tratamientos recibidos, las variables de laboratorio, y los signos vitales. (pregunta 19 en la guía Consort de 2010).

En todo el procesamiento se utilizan los métodos de la estadística descriptiva para resumir, organizar y presentar la información de las variables en forma de tablas, gráficos y diagramas (SAMPL, 2018). Los métodos estadísticos inferenciales se corresponderán con el diseño del estudio (véase capítulo 7). Se describen a continuación el análisis de las características basales y principal de ensayos confirmatorios o fase III, donde se comparan al menos dos grupos.

Análisis de las características basales

Para documentar el tipo de pacientes que se incluyen en el estudio y cuán similares eran los grupos de tratamiento al inicio, siempre se deben mostrar los resúmenes estadísticos en forma de tabla y por grupos de estudio con todas las variables de control y otras características basales. Como se describe en Consort (2010), las variables de tipo continuas se resumen mostrando la media y la desviación estándar para cada grupo. Los errores estándar y los intervalos de confianza no son apropiados para describir la variabilidad porque son estadísticos inferenciales más que descriptivos. Cuando los datos continuos tienen una distribución asimétrica es preferible presentar como medida resumen de los datos a la mediana y un rango de percentiles (por ejemplo, 25 y 75). Las variables que tienen un pequeño número de categorías ordenadas, por ejemplo, etapas de la enfermedad de I a IV, deben describirse como variables cualitativas y reportar el número y proporción de sujetos para cada categoría, no deben describirse como si fueran variables continuas. Las pruebas de hipótesis para evaluar la significación estadística de la diferencia entre grupos respecto a las variables basales no deben reportarse (véase acápite "Comparabilidad de las características de base entre grupos").

Análisis principal de la respuesta

El análisis se realiza según el diseño. Se describe el que corresponde a estudios comparados y confirmatorios donde el análisis debe responder estas preguntas:

– ¿Hay alguna diferencia entre los grupos? (¿Cuál es el tamaño del efecto?) Corresponde a la estimación puntual.
– ¿Qué tan grande es la diferencia? (¿Cuál es el intervalo de confianza?) Corresponde al intervalo de confianza de la estimación puntual. Se evalúa la precisión de la estimación considerando un nivel de confianza determinado (por ejemplo, 95 %) dado que se está analizando el resultado de una muestra y queremos hacer inferencia a la población.
– ¿Es real el efecto? (¿Cuál es el valor de p o significación estadística?) Corresponde a la evaluación de la hipótesis. Se estima la probabilidad de una diferencia como la observada o más extrema que la observada, asumiendo que no hay diferencias en la población. Este nos dice si el tamaño del efecto observado podría ser un hallazgo casual en este estudio en particular. Cuando esa probabilidad es pequeña ($p < 0,05$), se dice que hay evidencias de que la diferencia entre los tratamientos no es casual, no se debe al azar.
– ¿Qué tan buena es la evidencia? (¿Son los resultados clínicamente importantes?) Se describe cómo responder a estas preguntas mediante un ejemplo intención de tratar, el análisis de la respuesta de un ensayo clínico varias veces referenciado en la literatura, el estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) (Pitt, 1999).

En este ensayo se evaluó la eficacia de la espironolactona, agregada al tratamiento estándar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, digoxina y diuréticos en pacientes con insuficiencia car-

diaca crónica de grado severo, clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El estudio demostró la eficacia de ese tratamiento en la reducción de la mortalidad en un 30 % respecto al tratamiento estándar. Este fue el estudio que sirvió de base para la recomendación de los antagonistas de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de grado severo, clase funcional III-IV de las Guías de tratamiento de la Asociación de Cardiología y Enfermedades del Corazón (ACC/AHA) y de la Sociedad Europea de Cardiología.

La variable principal es mortalidad (si o no), una variable dicotómica y son dos grupos de tratamiento. Lo primero que se calcula es la frecuencia de pacientes con eventos en cada grupo o proporción de eventos (llamada también *riesgo*):

- Pacientes: con insuficiencia cardiaca en capacidad funcional III o IV.
- Intervención: espironolactona (n = 822).
- Comparación: placebo (n = 841).
- Respuesta (*outcome*). mortal: en el grupo que recibió espironolactona 284 pacientes fallecieron, mientras que en el grupo que recibió placebo 386 pacientes fallecieron. Dividiendo por el total de pacientes de cada grupo obtenemos una tasa de mortalidad de 35 % (284/822) en el grupo experimental y de 46 % (386/841) en el grupo placebo. En el grupo que recibió espironolactona la mortalidad fue menor.

  A continuación se responden las preguntas.

¿Cuál es el efecto de tratamiento?

La magnitud del efecto se expresa a través de un número (estimador puntual).

Para una variable dicotómica, las llamadas *medidas de efecto* pueden clasificarse en dos grandes grupos: medidas de efecto *absolutas* (basadas en la diferencia de las tasas o riesgos) y medidas de efecto *relativas* (basadas en el cociente entre las tasas o riesgos).

Riesgo absoluto

La diferencia de riesgo es una medida *absoluta* que resulta de la diferencia del riesgo o tasa de eventos en el grupo control y el grupo experimental. La tasa de eventos en el grupo control se conoce también como *riesgo basal* de la población en estudio, ya que traduce el riesgo de presentar el evento que se analiza en los pacientes que no reciben la intervención. También llamada *reducción de riesgo absoluto* cuando se reportan los resultados del tamaño del efecto es imprescindible hacer referencia al grupo de comparación.

Por ejemplo, para el cálculo de la reducción de riesgo absoluto:

- Grupo control: tasa de mortalidad = 46 %.
- Grupo intervención: tasa de mortalidad = 35 %.
- La tasa de mortalidad en el grupo control (riesgo basal) es de 46 %, mientras que la del grupo experimental es de 35 %. La reducción de riesgo absoluto es entonces de (0,46 – 0,35) = 11 %.
- La tasa de eventos evitados que pueden ser atribuidos a la intervención en estudio es 11 %. La a intervención evita la ocurrencia de 11 eventos por cada 100 pacientes tratados.
- Si bien es adecuado esa afirmación, es preferible decir: en 100 pacinetes tratados con placebo ocurrirán 11 muertes más que en un grupo de 100 pacientes tratados con la intervención.

Riesgo relativo

El riesgo relativo es una medida *relativa* que resulta del cociente entre la tasa de eventos del grupo experimental y la tasa de eventos del grupo control. Matemáticamente, el riesgo relativo toma valores desde 0 a infinito; conceptualmente, el riesgo relativo se clasifica en tres niveles:

- Un riesgo relativo igual a 1,0: significa que la tasa de eventos del grupo experimental es igual a la del grupo control, por lo tanto, la intervención no reduce ni aumenta la mortalidad (igual a 1,0 equivale a "no efecto").
- Si el riesgo relativo mayor de 1,0: la tasa de mortalidad en el grupo experimental es mayor a la del grupo control, por lo tanto, la intervención es dañina (perjudicial). Dicho de otra manera, el riesgo de mortalidad del grupo experimental tras recibir la intervención es mayor que si no la hubiera recibido.
- Si el riesgo relativo menor de 1,0: la tasa de mortalidad en el grupo experimental es menor que la del grupo placebo, por lo tanto, la intervención es protectora y el riesgo de mortalidad se reduce tras recibir la intervención (pero el riesgo no se reduce a cero, es decir, todavía existe riesgo de mortalidad).

  Por ejemplo, para el cálculo del riesgo relativo:
  - Grupo control: tasa de mortalidad = 46 %.
  - Grupo intervención: tasa de mortalidad = 35 %.
  - El riesgo relativo de mortalidad tras el uso de espironolactona es de (0,35/0,46) = 0,76. El ser menor a 1,0 traduce una disminución de la mortalidad en el grupo con tratamiento respecto al grupo que recibe placebo.

  Nota: En el artículo original se reporta un riesgo relativo igual a 0,70, en el análisis los autores utilizaron un modelo de riesgo proporcional (modelo de Cox) para el ejemplo, la explicación se calcula riesgo relativo a partir de las tasas de eventos.

Reducción del riesgo relativo

Es una medida derivada del riesgo relativo y corresponde a la proporción en que se reduce el riesgo producto

de la intervención. Se calcula restando 1,0 menos riesgo relativo.

Por ejemplo, para el cálculo de la reducción de riesgo relativo:

– Grupo control: tasa de mortalidad = 46 %.
– Grupo intervención: tasa de mortalidad = 35 %
– Siendo el riesgo relativo igual a 0,76 y la reducción del riesgo relativo (1–0,76) = 0,24. En consecuencia, la reducción del riesgo relativo con el uso de espironolactona es de 24 %. En otras palabras, en términos relativos se redujo en 24 % el riesgo de morir al grupo que recibió espironolactona respecto al grupo que no la recibió.

Si la intervención es dañina, el cálculo de la reducción del riesgo relativo da un número negativo, lo que traduce un aumento del riesgo, conocido como incremento del riesgo relativo. En este caso la diferencia (1,0 menos riesgo relativo) informa la proporción en que aumenta el riesgo producto de la intervención respecto al grupo que recibió placebo.

Por ejemplo, el riesgo relativo de cardiopatía coronaria con el uso de terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas es de 1,29, siendo el incremento del riesgo relativo (1,00–1,29) = −0,29, lo que traduce un aumento del 29 % del riesgo de presentar un evento coronario si esta es utilizada.

¿Qué medida de efecto es conveniente calcular?

Absolutas versus relativas

Ambas medidas son útiles en reflejar la magnitud del efecto y cumplen distintas funciones al momento de utilizarlas, son complementarias.

La reducción de riesgo absoluto es una medida *absoluta* y solo puede aplicarse al grupo en estudio. El riesgo relativo o reducción de riesgo relativo son más independientes del riesgo basal y pueden extrapolarse a otros grupos similares, razón por la cual es más frecuente esta forma de presentación. Sin embargo, para indicar cuánto se beneficiará un paciente, la reducción de riesgo absoluto resulta más útil.

Cuando la respuesta principal es binaria se debe informar tanto el efecto relativo (ya sea riesgo relativo o el *odds ratio*) como el efecto absoluto (diferencia de riesgo) y sus correspondientes intervalos de confianza Consort (2010). Esto se recomienda ya que cada una refleja distintas dimensiones de la evaluación del efecto, ambas se complementan. Los médicos tienden a sobrestimar el efecto cuando se presenta en términos de riesgo relativo. El riesgo relativo tiene la ventaja de mantenerse estable, tiende a ser similar en diferentes poblaciones, lo que indica el efecto de una nueva intervención en general. No suelen depender de la tasa subyacente de la enfermedad.

El tamaño de la diferencia de riesgo es menos generalizable para otras poblaciones que el riesgo relativo, ya que depende del riesgo de referencia en el grupo no expuesto, que tiende a variar en diferentes poblaciones. A medida que la enfermedad se hace más frecuente, no se espera que el riesgo relativo cambie mucho, pero la diferencia de riesgo aumenta. Una intervención tiene un efecto mayor en una población cuando la enfermedad es frecuente. Debido a que la diferencia de riesgo puede variar, el riesgo relativo es el tamaño del efecto más comúnmente reportado (Hackshaw, 2009).

En resumen, la reducción de riesgo absoluto y la reducción de riesgo relativo tienen cualidades distintas y complementarias que permiten valorar mejor la magnitud del efecto de una intervención determinada y, por lo tanto, ambas merecen ser consideradas.

Otras medidas derivadas de las anteriores

Número necesario para tratar

Esta medida nos indica cuántos pacientes hay que tratar para prevenir un desenlace desfavorable en un paciente. Se calcula como el inverso de la reducción de riesgo absoluto (expresado en porcentaje), multiplicado por 100.

Por ejemplo, para el cálculo del número necesario para tratar:

– Grupo control: tasa de mortalidad = 46 %.
– Grupo intervención: tasa de mortalidad = 35 %.
– Con una reducción de riesgo absoluto de 11 %, se tiene un número necesario para tratar de (1/11) ·100 = 9. La forma correcta de expresarlo sería: que debe tratar por dos años con espironolactona a nueve pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional III o IV para prevenir una muerte.

El número necesario para tratar es una medida derivada de la reducción de riesgo absoluto y, por lo tanto, se encuentra entre las medidas de carácter absoluto. Por esto solo es válida para una intervención determinada en pacientes determinados y en un tiempo determinado.

El rango de valores del número necesario para tratar va de 1 a infinito, siendo 1 el número ideal, ya que el mejor de los casos es aquel en que yo debo tratar a un solo paciente para prevenir un desenlace desfavorable. Mientras más alto sea el número necesario para tratar, menos eficaz es la intervención, pues debo tratar a más pacientes para que uno obtenga el beneficio.

Por consenso el número necesario para tratar solo se expresa en números enteros, ya que es imposible tratar a una fracción de paciente. Cuando su cálculo entrega una fracción, el consenso es aproximar al número entero mayor, por ejemplo, si tengo un número necesario para tratar de

4,2 lo informo como un 5, dado que es imposible tratar a 0,2 pacientes.

Este número tiene la ventaja de dar una idea más tangible y aplicable a la práctica clínica respecto de la efectividad de un tratamiento, ya que entrega un valor en términos de pacientes y no solamente un número.

Número necesario para hacer daño

Conceptualmente es lo opuesto al número necesario para tratar, pero en cuanto a sus propiedades es en todo igual a él. Indica a cuántos pacientes se debe aplicar una intervención para que uno presente un efecto desfavorable. Su rango también va de 1 a infinito, pero mientras mayor sea el valor, más segura es la intervención, dado que se puede aplicar a más pacientes antes que aparezca un efecto desfavorable en uno de ellos. Del mismo modo, el peor número necesario para hacer daño es 1, ya que si un solo paciente recibe la intervención, este presentará un efecto desfavorable.

Por ejemplo, para el cálculo del número necesario para hacer daño:

- Dado que el número necesario para tratar y el número necesario para hacer daño son inversos aritméticos, uno se puede convertir en el otro con un cambio de signo.
- Ocasionalmente, cuando se muestra una intervención que resulta dañina, esta se presenta en términos de número necesario para tratar con un signo negativo. Por ejemplo, el número necesario para tratar para cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas con el uso de tratamiento de reemplazo hormonal es de –237, lo que es equivalente a decir que tiene un número necesario para hacer daño de 237, es decir, necesito aplicar la intervención a 237 mujeres para que una presente un efecto desfavorable.

Odds ratio

El *odds ratio* es una medida de efecto que si bien es clara y fácil de entender como concepto matemático, es difícil de interpretar en palabras y, por lo tanto, de utilizarlo intuitivamente en la práctica clínica. Para entender que significa el *odds ratio* se describe primero el concepto de *odds* (chance).

Matemáticamente, un *odds* corresponde a un cociente entre la probabilidad de ocurrencia de un evento y la probabilidad de no ocurrencia del mismo y expresa cuantas veces es más probable que ocurra el evento a que no ocurra.

Por ejemplo, durante el invierno la probabilidad de que llueva es 75 %, mientras que la probabilidad de que no llueva es 25 %. Por consiguiente, el *odds* de que llueva *vs.* no llueva equivale a (0,75/0,25) = 3. En otras palabras, es tres veces más probable que llueva *vs.* que no llueva.

El *odds* toma valores entre 0 e infinito y mientras más alto es el *odds*, mayor es la posibilidad que el evento ocurra.

Un *odds* igual a 1 dice que existe la misma probabilidad que el evento ocurra o que no ocurra; por su parte, un odds menor de 1 traduce que es más probable que el evento no ocurra y un odds mayor de 1 indica que es más probable que el evento ocurra.

Al ver cómo se calculan las tasas de eventos en los estudios clínicos se muestra que estas corresponden a una expresión de probabilidad, ya que se calculan como el cociente entre el número de pacientes que presentaron el evento y el total de pacientes por grupo, que es lo mismo que decir el total de expuestos a la ocurrencia del evento.

Esas tasas, riesgos o proporciones se pueden también expresar en términos de *odds*, es decir, como el cociente entre los pacientes que presentaron el evento y los que no lo presentaron, y así se tendría un *odds* para el grupo experimental y otro para el grupo control. El *odds ratio* no es más que el cociente entre estos dos *odds* (*odds ratio* = razón entre dos *odds*).

Un *odds ratio* igual a 1 indica que el *odds* del grupo experimental es igual al *odds* del grupo control, por lo cual la intervención no tiene mayor efecto. Para respuestas desfavorables, como podría ser mortalidad, un *odds ratio* menor de 1 indica que la intervención es protectora, ya que el *odds* del grupo experimental es menor que el *odds* del grupo control. Por el contrario, los *odds ratio* mayor de 1 traducen que la intervención es dañina, debido a que el *odds* del grupo experimental es mayor al *odds* del grupo control.

¿Riesgo relativo u odds ratio?

Un riesgo relativo es fácil de calcular. A veces se informa la razón de posibilidades.

Cuando el evento o respuesta es bastante poco común (por ejemplo, menor de 20 %), el riesgo relativo y la razón de probabilidades son similares y se interpretan de la misma manera. Sin embargo, cuando el evento es frecuente, son notablemente diferentes. Los *odds ratios* necesitan una interpretación cuidadosa porque un *ratio* de dos *odds* no es lo mismo que un *ratio* de dos riesgos.

Cuando un trastorno es común, describir un *odds ratio* como si fuera un riesgo relativo podría sobreestimar en gran medida el efecto del tratamiento, en este caso es preferible utilizar el riesgo relativo (Hackshaw, 2009).

¿Qué tan grande es la diferencia? ¿Cuál es el intervalo de confianza?

El intervalo de confianza es un rango dentro del cual se espera que el verdadero riesgo relativo o la verdadera diferencia de riesgo, se encuentren con un alto grado de certeza.

Por convención el más utilizado es el intervalo de confianza del 95 %, es decir, el rango de valores dentro del cual se encuentra el resultado del estudio en 95 de cada 100 repeticiones del experimento. Es, por tanto, una forma de establecer la precisión. Siempre debe fijarse la amplitud del intervalo, los intervalos más estrechos dan mayor precisión, mientras que los intervalos demasiado amplios disminuyen la precisión.

De esta forma, para un mismo resultado del riesgo relativo, la seguridad (precisión) en la interpretación depende de la amplitud del intervalo de confianza, además que ofrece alguna idea de la relevancia clínica del resultado más allá de la significación estadística de este.

Cuando el estimador puntual corresponde a una medida de riesgo relativo se puede afirmar que la intervención reduce o aumenta la probabilidad de ocurrencia de la respuesta en forma estadísticamente significativa solamente si el intervalo de confianza de dicho estimador puntual no incluye el valor 1. En otras palabras, se exige que el rango de valores dentro del cual se encuentra el resultado en 95 de cada 100 repeticiones del experimento no incluya el valor 1 para poder afirmar que la intervención aumenta o reduce la probabilidad de ocurrencia de la respuesta.

Por analogía, cuando el estimador puntual corresponde a una medida de riesgo absoluta se afirma que la intervención reduce o aumenta la probabilidad de ocurrencia del evento o respuesta en forma estadísticamente significativa solamente si el intervalo de confianza de dicho estimador puntual no incluye el valor cero (0) en 95 de cada 100 repeticiones del experimento.

Por ejemplo, para el cálculo del intervalo de confianza de un cociente (riesgo relativo):

- Grupo control: tasa de mortalidad = 46 %.
- Grupo intervención: tasa de mortalidad = 35 %.
- El riesgo relativo de mortalidad tras el uso de espironolactona es de (0,35/0,46) = 0,76, su intervalo de confianza 95 % (0,60-0,82).
- Este dice que si se repite 100 veces este experimento, en 95 de ellas el estimador puntual del riesgo relativo tomará un valor entre 0,60 y 0,82. Dado que este intervalo no incluye el valor 1 podemos afirmar que la intervención reduce en forma estadísticamente significativa la mortalidad.

¿Es real el efecto? ¿Cuál es el valor de p o significación estadística?)

De forma sintética y simplificada las pruebas de significación estadística proporcionan un valor p que permite obtener la probabilidad de que los resultados se deban al azar o al efecto de la intervención.

Obtener un valor de p pequeño (inferior al nivel de significación elegido: 0,05 o 0,01 o 0,001) implica que existe una probabilidad pequeña y por tanto asumible, de que los resultados obtenidos se deban al azar y en este caso se admite que las diferencias o asociación entre las variables son reales (es posible un error en la decisión).

Debe indicarse si las pruebas son unilaterales (una cola) o no. En general, para estudios confirmatorios es recomendable pruebas bilaterales. Si no fuera así se debe especificar expresamente. También se debe especificar si se utilizó un contraste para muestras independientes o pareadas.

Las pruebas de hipótesis estadísticas, y por ende los valores de p, son función de dos características fundamentales: el tamaño de las muestras y el tamaño del efecto encontrado, si ambos o alguno de ellos aumenta considerablemente, los valores de p cada vez se hacen más pequeños. De este modo, lograr resultados estadísticamente significativos es relativamente fácil, aunque costoso, simplemente aumentando el número de participantes en un estudio. Cuando aumenta el tamaño muestral, se reduce el error de medida y aumenta la precisión.

¿Qué tan buena es la evidencia? ¿Son los resultados clínicamente importantes?

Para responder a esta pregunta es necesario analizar características del diseño del ensayo: la asignación de tratamientos, el cegamiento, donde la influencia subjetiva de médicos y pacientes sobre el resultado se ve disminuida, la forma de medición de la respuesta, que sea objetiva y consistente, el cumplimiento del tratamiento que sea adecuado y no ocurran pérdidas durante el seguimiento. Estas características responden a la evaluación de la validez de un estudio las que dependen de las características del diseño y conducción y por ello de estar presente en el ensayo clínico, brindan mejor evidencia.

Capítulo 19. Metaanálisis de ensayos clínicos

Carmen Elena Viada González

Los capítulos anteriores presentaron características clave del diseño, análisis e interpretación de un solo ensayo clínico. Cuando hay varios ensayos similares en el mismo tema es posible revisar la acumulación de evidencia y proporcionar una visión más clara sobre la efectividad y seguridad de una intervención particular.

Los ensayos grandes generalmente proporcionan resultados más precisos y robustos que los ensayos pequeños. En estos puede ser difícil detectar un efecto de tratamiento y se puede pasar por alto un efecto real. Los estudios individuales dependen de sus características particulares y pocas veces dan respuestas definitivas a preguntas clínicas. Además, en ocasiones, puede presentar resultados contradictorios. La combinación de la evidencia obtenida de varios, ponderada por su precisión, puede permitir establecer mejores y más precisas conclusiones. En este capítulo se aborda el concepto de metaanálisis, además de las líneas generales de cómo se diseña, ejecuta y reporta, así como sus etapas.

La revisión sistemática y el metaanálisis

Si se revisa la literatura sobre metaanálisis previa al año 2000, e incluso algo más tarde, se puede apreciar cierta confusión respecto a la equivalencia de ambos conceptos, pero sin embargo, son diferentes.

Un metaanálisis es un procedimiento estadístico para la combinación de datos numéricos de múltiples estudios separados. En este sentido, lo único que hace falta para realizar un metaanálisis son dos o más estimaciones del tamaño del efecto provenientes de estudios independientes y un método para combinarlas. Por su parte, una revisión sistemática es una revisión detallada, sistemática y transparente de la información disponible para recopilar, evaluar y sintetizar evidencia que permita responder a una pregunta bien definida.

Dicho de otra manera, una revisión sistemática puede ir o no acompañada de un metaanálisis; pero un metaanálisis realizado fuera de una revisión sistemática no tendría sentido por la posible presencia de sesgos de selección. Por lo que un metaanálisis solo se debe realizar en el contexto de una revisión sistemática.

Partiendo de esta premisa se describe el metaanálisis que se inserta en una revisión sistemática, donde se realiza la evaluación sistemática, organizada y estructurada de un problema de interés utilizando información de estudios independientes. Presenta un componente cualitativo (localización y selección de la información a combinar) y un componente cuantitativo que es la combinación de la información numérica de estudios independientes. Su objetivo es integrar los hallazgos de estudios independientes, acumular la evidencia e identificar la tendencia general de los resultados. Además, aumentar el poder estadístico de los contrastes entre tratamientos, estimar de manera más precisa el tamaño del efecto de un tratamiento específico, comparar y contrastar los resultados divergentes de la literatura (heterogeneidad en las estimaciones). Otros objetivos de este tipo de procedimiento estadístico es responder preguntas nuevas que los estudios originales no habían planteado o no podían responder (por ejemplo, análisis según subgrupos clínicos), orientar trabajos futuros, generar nuevas hipótesis de trabajo, replicación de resultados, generalización de resultados y predicción de futuros resultados (Glass, 1981).

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son por diseño el tipo de estudio que más aporta a la calidad de la evidencia que se obtiene de una revisión sistemática y metaanálisis, pero eso es así en la medida en que tengan calidad en sí mismos.

Si bien la calidad de un ensayo clínico es un concepto multidimensional, en una revisión sistemática y en específico las de la Colaboración Cochrane se enfatiza en la evaluación de la validez interna de cada ensayo como uno de los primeros pasos para su ejecución (Higgins, 2011).

Necesidad de los metaanálisis

En primer lugar, la investigación clínica avanza a gran velocidad y no siempre el clínico dispone del tiempo necesario para estar al día en la lectura de los informes publicados y, sobre todo, para estructurar los resultados de manera sistemática y metódica. En segundo lugar, los metaanálisis superan ampliamente a los métodos convencionales de revisión narrativa que suelen aplicarse en las llamadas sesiones hospitalarias de "revisión bibliográfica", que aparecen en los capítulos de "antecedentes" y "discusión" en muchos de los artículos de investigación publicados. En tercer lugar, porque los estudios de metaanálisis pueden identificar las razones de las discrepancias o las contradicciones entre los resultados de las distintas investigaciones y, por tanto, pueden impulsar a rediseñar los estudios con el objetivo de mejorar la investigación clínica.

¿Cómo se diseña, se ejecuta y se reporta un metaanálisis?

Como todo proceso de investigación el proceso de un estudio de metaanálisis inicia con la elaboración de un protocolo, continúa con la ejecución del estudio y finaliza con

un reporte, artículo o informe de investigación. En general el proceso debe contemplar estos aspectos:

– Planteamiento del problema.
– Formulación de hipótesis y objetivos.
– Metodología del estudio:
  • Estrategias de búsqueda de la literatura.
  • Criterios de inclusión/exclusión de los artículos.
  • Registro de los datos de cada estudio y su análisis de calidad.
  • Análisis cuantitativo de los estudios revisados.
  • Análisis de homogeneidad y fuentes de variación.
  • Combinación de resultados.
  • Análisis de la sensibilidad y algunas fuentes de sesgos.
– La ejecución del estudio y elaboración del reporte o informe de investigación metaanalítico.

A continuación se exponen cada una de las fases del proceso de investigación metaanálisis.

Planteamiento del problema

Formular con claridad y precisión la pregunta que se intentará resolver, es decir, establecer de forma lo más clara y concisa la pregunta de investigación y razones para ello. Generalmente se utiliza el acrónimo PICO para explicitar la (P)oblación de interés, la (I)ntervención en estudio, el (C)omparador o comparadores de la intervención, y los (O)*utcomes* o desenlaces de interés (véase acápite "La metodología de la medicina basada en evidencias aplicada a los ensayos clínicos").

Formulación de hipótesis y objetivos

Especificar la hipótesis y los objetivos claramente antes de realizar el estudio, formalizar las decisiones tomadas durante el diseño para conseguir los objetivos. Para cada objetivo general, los investigadores pueden plantear objetivos secundarios. Los investigadores deben concretar qué medidas se van a utilizar para medir el efecto de interés, en función del tipo de respuesta a estudiar y el diseño de los estudios revisados. Así, si la respuesta es binaria las medidas de efecto utilizadas suelen ser la diferencia de proporciones, el riesgo relativo o la *odds ratio*. Por el contrario, si la respuesta es un parámetro numérico el efecto suele medirse mediante la diferencia estandarizada de medias en los grupos de interés y si es tiempo a un evento, es el *hazard ratio*. Debe tenerse en cuenta que en los estudios experimentales, con grupos aleatorizados, el propio diseño controla la confusión y los efectos pueden medirse.

Metodología del estudio

Estrategias de búsqueda de la literatura

Para efectuar un metaanálisis serio es fundamental llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada sobre el problema formulado usando palabras clave adecuadas, de manera que la recopilación incluya la literatura representativa a efecto de evitar un "sesgo de publicación". La mayoría de los autores recomiendan que la búsqueda incluya estudios publicados y no publicados. Se sabe con certeza que muchas revistas solo aceptan estudios con resultados positivos en las que las probabilidades de cometer el error tipo I son menores a 0,05. Esto dificulta la búsqueda de los artículos negativos y constituye una fuente potencial de sesgo de publicación. Por estas razones es recomendable que la búsqueda informática de la literatura indizada se complemente con la búsqueda manual y la consulta directa a bibliotecas especializadas. Es necesaria la participación de un documentalista clínico en el equipo de investigación con la tarea de diseñar las estrategias de búsquedas en bases de datos informatizadas y registros de ensayos clínicos. Su participación asegura que la revisión sea verdaderamente sistemática y no solo basada en las fuentes de información más habituales (por ejemplo, PubMed).

Criterios de inclusión/exclusión

En función del problema, las hipótesis y los objetivos planteados se deben señalar *a priori*, qué características han de tener los artículos recopilados para ser incluidos o excluidos en el metaanálisis. Como base para los criterios de inclusión pueden exponerse como aspectos relevantes (L´Abbé, 1994):

– El tipo de diseño metodológico del estudio, por ejemplo, solo incluir estudios controlados y aleatorizados.
– El tamaño de las muestras de cada estudio.
– El tipo de tratamiento tanto experimental como control.
– El año de publicación del estudio.
– Las características de los pacientes o las unidades de observación.
– Los resultados obtenidos con las escalas y las unidades de medición que fueron utilizadas.

Habitualmente el *screening* y selección de los estudios a incluir en un metaanálisis se hacen por dos revisores trabajando de manera independiente y resolviendo las posibles discrepancias mediante discusión o mediante el arbitraje de un tercer revisor.

Registro de datos y análisis de calidad de estudios

Es muy importante registrar con todo rigor y detalle las características relevantes de cada estudio que se incluya

en el metaanálisis. Conviene contar con un formato predeterminado para el registro de la información. El formato debe ser distribuido entre dos colaboradores que sean especialistas en el área temática que se investiga; cada especialista extrae los datos del artículo y, posteriormente, se analiza el índice de concordancia entre ellos.

En el pasado se recomendó que los especialistas recibieran copias de los artículos originales pero sin los datos que pudieran identificar los nombres de los autores, el lugar de origen del artículo y el nombre de la revista que los publicó; todo ello con el propósito de evitar sesgos por influencia de estos factores en el juicio de los revisores. Una vez extraídos los datos relevantes de cada estudio se procede a planear el análisis dirigido a estimar la calidad y la pertinencia de estos. La escala de Jadad (Jadad 1996), anteriormente utilizada para este fin, ya no es recomendada; en su lugar desde 2008 se recomienda utilizar los criterios de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados de Cochrane u otro tipo de escalas para valorar la calidad (básicamente la validez interna) de los estudios individuales que forman parte de una determinada revisión y metaanálisis.

El proceso de determinar la calidad de un informe de investigación exige dominio profesional de la especialidad en cuestión, un gran conocimiento del método científico y de las técnicas estadísticas, además de experiencias suficientes en la lectura crítica de la literatura médica. El asunto es de vital importancia, pues se sabe que entre el 70 % y el 80 % de los estudios publicados a nivel mundial adolecen de fallas metodológicas y estadísticas que invalidan los resultados obtenidos (Garfield, 1995 y Sackett, 1979).

Análisis cuantitativo

Planear el análisis cuantitativo combinado de los artículos incluidos en un metaanálisis es similar a elegir los métodos estadísticos apropiados para un protocolo de investigación. El primer problema a enfrentar es comprobar que los resultados finales de cada estudio pueden ser combinados. Un segundo problema consiste en verificar si las variaciones de los resultados se correlacionan con las variaciones de las características de los diseños metodológicos de cada estudio. Un tercer problema es determinar cuál es la mejor estimación del valor y del intervalo de confianza de las medidas combinadas de los resultados finales.

El resultado que se combina en un metaanálisis es el denominado tamaño del efecto y este depende de cómo se mida el resultado que se esté evaluando. Cuando el resultado es un valor continuo (por ejemplo, la puntuación en una escala de gravedad sintomática o de calidad de vida), el tamaño del efecto apropiado es la diferencia de medias (cuando todos los estudios utilizan la misma métrica) o la diferencia estandarizada de medias (cuando los estudios utilizan diferentes escalas con diferentes métricas). Cuando el resultado es un valor dicotómico (recuperación o no recuperación), el tamaño del efecto apropiado es la diferencia de riesgos, el riesgo relativo o más raramente la *odds ratio*. Las siguientes referencias proporcionan información sobre estos y otros tamaños del efecto (*hazard ratios* cuando el resultado es el tiempo a un evento como ocurre en estudios de sobrevida) (Hedges and Olkin, 1985; Lipsey and Wilson, 2001) y Cooper, Hedges and Valentine, 2009).

El resultado de los estudios individuales que conforman el metaanálisis, junto con el valor de la estimación combinada según el modelo estadístico apropiado ya sea modelo de efecto fijo, o modelo de efectos aleatorios (se expone en *Combinación de los resultados*), y estimaciones de homogeneidad se presentan de manera gráfica en el *Forest plot* (Fig. 19.1).

Análisis de homogeneidad y fuentes de variación

Al combinar todos los resultados de distintos estudios individuales, si el efecto es similar, se espera que las variaciones de tal efecto sean tan pequeñas de un estudio a otro que se expliquen solo por error aleatorio del muestreo, por ejemplo, un autor puede reportar una reducción del riesgo de 0,06, otro de 0,55, otro de 0,65, otro de 0,50 y así sucesivamente, el análisis de homogeneidad indica si las diferencias entre estos valores de reducción del riesgo son solo producto de errores aleatorios y que, en realidad, las diferencias entre las estimaciones de los diferentes estudios que se incluyen en el metaanálisis no son estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En caso contrario, si las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$), los resultados son heterogéneos y se debe sospechar que probablemente no están midiendo lo mismo al reportar sus resultados.

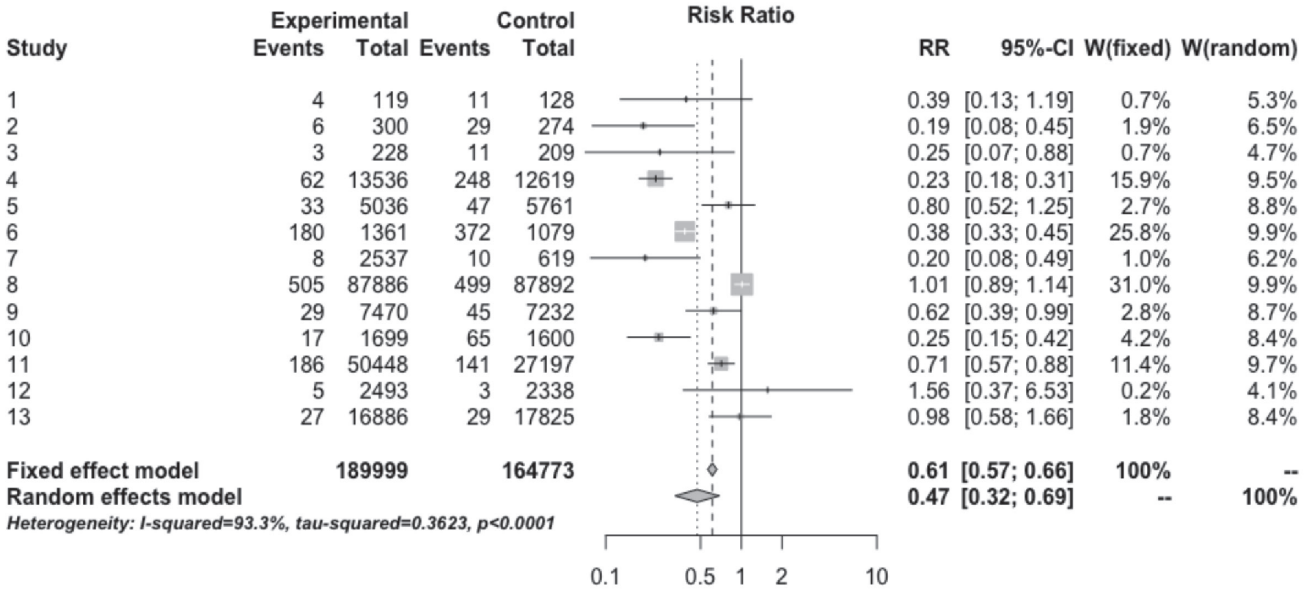
En definitiva, además de la variabilidad aleatoria hay una variabilidad entre estudios no contemplada previamente. La evaluación del grado de heterogeneidad de los estudios puede llevarse a cabo mediante distintas pruebas estadísticas, entre las que destaca la prueba Q propuesta por Cochrane (Sackett, 1979) y más recientemente el valor I^2 que representa el porcentaje de la variabilidad entre estudios no explicada por el azar.

Criterios Cochrane (2008) para valorar I^2:

- 0 % a 30 %: puede no ser importante.
- 40 % a 50 %: heterogeneidad moderada.
- 60 % a 75 %: heterogeneidad substancial.
- 90 % a 100 %: considerable heterogeneidad.

Combinación de resultados

La combinación de resultados de los estudios incluidos en un metaanálisis de forma general lo que hace es:



Fuente: Tomado de la librería meta en R.
Fig. 19.1. Gráfico *Forest plot*.

- Presenta un análisis estadístico ponderado de una colección de resultados similares provenientes de estudios independientes para poder integrar y resumir sus hallazgos.
- Los estudios que tienen mayor peso en la estimación combinada, son los que aportan mayor información debido a un mayor tamaño de muestra y a su mayor precisión en la estimación del efecto.

La relación general entre tamaños de muestra, peso y precisión de las estimaciones puede representarse como: a mayor tamaño de muestra, mayor ponderación en la estimación, mayor información y mayor precisión en las estimaciones.

Gráficamente la ponderación o peso que aporta cada estudio para la estimación general se representa en el *forest plot* en el tamaño del punto que señala la estimación puntual del efecto (véase Fig. 19.1).

La combinación de los resultados de estudios independientes puede realizarse utilizando un modelo de efecto fijo o mediante un modelo de efectos aleatorios. El modelo de efecto fijo asume que todos los estudios están evaluando un mismo efecto, y que las variaciones entre ellos se deben solo al error aleatorio. Por el contrario, el modelo de efectos aleatorios asume la existencia de una variabilidad de efectos entre estudios más allá de lo que se pudiera esperar por el error aleatorio. Mientras que el modelo de efecto fijo es un modelo condicional a los estudios que se combinan, el modelo de efectos aleatorios puede permitir generalizar los resultados a las poblaciones de origen de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Programas habituales para realizar metaanálisis como RevMan 5 (el programa Cochrane para realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis) y R con sus librerías especializadas, además de, compute.es, meta, metasens y metafor, permiten seleccionar el método de análisis para la combinación de los resultados individuales, normalmente Mantel-Haenszel para modelo de efecto fijo, y Der Simonian y Laird para modelos de efectos aleatorios.

Para profundizar en los métodos estadísticos y presentación de esos resultados en metaanálisis se pueden consultar referencias específicas como Borenstein, Hedges, Higgins y Rothstein HR (2009), Egger, Smith y Altman (2001) y Higgins & Green (2008) y Polanin (2017).

Análisis de sensibilidad y algunos sesgos en los metaanálisis

El objetivo de un análisis de sensibilidad es valorar los cambios que se pueden producir en la estimación combinada del metaanálisis, al tomar en cuenta algunas de las características de los estudios incluidos, por ejemplo, su calidad. ¿Se modifica sustancialmente el tamaño del efecto cuando se combinan solo los estudios de alta calidad? La eliminación de un estudio de metaanálisis da información de hasta qué punto ese estudio es importante en la estimación combinada.

En definitiva, mediante el análisis de sensibilidad, lo que se quiere es valorar hasta qué punto los resultados de un metaanálisis son robustos frente a aspectos tales como, calidad, influencia exagerada de algunos estudios, entre otros.

Como en cualquier otro estudio, en un metaanálisis debe valorarse la existencia de sesgos. La presencia de heterogeneidad, la inclusión de estudios pequeños y el sesgo de publicación son importantes fuentes de sesgo en un metaanálisis.

La valoración de la heterogeneidad de las estimaciones se hace a partir del *forest plot*; en base a dos elementos que se añaden al valor del indicador utilizado (I^2): el solapamiento o no, de los intervalos de confianza de los estudios individuales, y las diferencias del efecto combinado observado en el modelo de efecto fijo y el modelo de efectos aleatorios (véase Fig. 19.1).

En un metaanálisis nunca debe ignorarse la existencia de heterogeneidad y combinar los resultados como si nada pasara. Se recomienda reportar siempre el grado de heterogeneidad (Q-test, I^2) y analizar las posibles fuentes de heterogeneidad.

La heterogeneidad estadística puede deberse a una heterogeneidad clínica o metodológica, o a una heterogeneidad no explicada (heterogeneidad residual). La clínica es la consecuencia de la variabilidad en los participantes, intervenciones o resultados; mientras que la heterogeneidad metodológica es la consecuencia de la variabilidad en el diseño de los estudios y del riesgo de sesgo de los mismos.

Cuando hay heterogeneidad sustancial se propone como la opción más adecuada, y siempre que sea posible realizar, la exploración formal de las posibles causas de heterogeneidad estadística mediante análisis de subgrupos o una metarregresión según variables moderadoras del efecto. También se recomienda como posibilidad de análisis (debe justificarse) utilizar un modelo de efectos aleatorios o alternativamente, realizar ambos análisis (efectos fijos y aleatorios) y utilizar su información como análisis de sensibilidad.

También amenaza la validez de un metaanálisis el sesgo debido a la inclusión de estudios de pequeño tamaño. Este sesgo sugiere que los efectos de las intervenciones son diferentes en ensayos controlados aleatorizados de pequeño tamaño y de tamaño grande, siendo por lo general mayores los efectos reportados por ensayos clínicos controlados y aleatorizados de pequeño tamaño.

Otra fuente importante de sesgo es el sesgo de publicación, que es una forma de sesgo de selección. Ocurre cuando la investigación que aparece en la literatura publicada no es representativa de la población de todos los estudios realizados. El que un estudio no se publique no es un fenómeno aleatorio. Hay un sesgo de selección que favorece la publicación de ciertos tipos de hallazgos sobre otros (estudios positivos sobre estudios negativos, estudios con tamaño de muestra grande frente a estudios pequeños). Este mismo tipo de sesgo se produce cuando desenlaces o resultados de los estudios son descritos selectivamente, dependiendo de la naturaleza y dirección de ese resultado.

En cualquier caso, existen procedimientos para explorar y tomar conductas ante las diferentes fuentes de sesgos, lo importante es el rigor en la planificación de la revisión y realización del metaanálisis.

Elaboración del informe de investigación metaanalítico

Habitualmente la elaboración y presentación del informe de un metaanálisis suele realizarse siguiendo los criterios PRISMA que incluyen un diagrama de flujo y una serie de apartados que presentan la información a incluir en las diversas secciones del informe de resultados de este tipo de estudios. Se puede revisar para la elaboración de este tipo de informe lo que está disponible en Moher (2009) y que se mantiene en actualización en la Red EQUATOR (http://www.equator-network.org).

Bibliografía

Aguilera Zepeda, J. M. y Luna Hernández, A. J. (1998). Complicaciones rotulianas en la artroplastía total de la rodilla, experiencia de 5 años. *Rev Mex OrtopTraum*, 12(1), 27-30.

Ballesteros, J. (2016). *Introducción a las Revisiones Sistemáticas y al Meta-Análisis en Ciencias de la Salud*. UPV/EHV.

Beller, E. M., Gebski, V. and Keech, A. C. (2002). Randomisation in clinical trials. *The Medical Journal of Australia*, 177(10), 565-567. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2002.tb04955.x. Disponible en: https://www.mja.com.au/journal/2002/177/10/randomisation-clinical-trials

Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T. and Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to meta-analysis*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.

Carpenter, J. R. and Kenward, M. G. (2008). *Missing data in randomized controlled trials-a practic al guide*. Birmingham: National Institute for Health Research, PublicationRM03/JH17/MK.

Clark Peralta, P. (1994). Meta-análisis. En: Moreno Altamirano, L. *Epidemiología clínica*. México: Interamericana McGraw-Hill, pp. 201-215.

Cobo, E., Oliva, J. C., Cortés, J., González, J. A. y Vilaró, M. (2014). Ensayo clínico. Azar, riesgos de sesgo, ética (Tema 10). En: *Bioestadística para no estadísticos. Tome decisiones con criterio*. UP Catalunya.

Committee for Medicinal Products for Human Use (2013). *Guideline on Adjustment for Baseline Covariates*. European Medicines Agency, Draft.

Committee for Proprietary Medicinal Products (2002). *CPMP/EWP/ 908/99 Final. CPMP Points to Consider on Multiplicity issues in Clinical Trials*. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Product.

Committee for Proprietary Medicinal Products (2010). *CPMP/EWP/1776/99 Rev1. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials*. London: European Medicines Agency.

Cooper, H., Hedges, L. V. and Valentine, J. C. (2009). *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. 2nd ed. New York: Russell Sage Foundation.

Chan, A. W. *et al.* (2013). SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*, 346, e7586. DOI: doi:10.1136/bmj.e7586. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541470/

Chinn, S. (2000). A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Stat Med*, 19, 3127-3131.

Dawson, S. B. y Trapp, R. G. (1997). *Bioestadística médica*. México: Manual Moderno.

Delgado Rodríguez, M. y Sillero Arenas, M. (1999). Sesgos en el meta-análisis. *Med Clin (Barc)*, 112(supl.1), 43-50.

Egger, M., Davey, S. G. and Altman, D. G. (2001). *Systematic reviews in health care*. London: BMJ Books. Disponible en: https://www.jameslindlibrary.org/egger-m-davey-smith-g-altman-dg-2001/

Egger, M., Davey, Smith, G. and Altman, D. G. (2001). *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*. London: BMJ Books.

Ellis, P. D. (2010). *The Essential Guide to Effect Sizes: An Introduction to Statistical Power, Meta-Analysis and the Interpretation of Research Results*. United Kingdom: Cambridge University Press.

EMA (2015). *Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials_en.pdf

EMA (2018). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, updated December 2018 EMA: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression.

FDA (2010). Guidance for Industry Adaptive design clinical trials for drugs and biologics.

FDA (2013). Major Depressive Disorder: Developing Drugs for Treatment. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/major-depressive-disorder-developing-drugs-treatment

Fleming, T. R. (1982). One-Sample Multiple Testing Procedure for Phase II Clinical Trials. *Biometrics*, 38, 143-151.

Gamble, C., Krishan, A., Stocken, D., Lewis, S., Juszczak, E., Doré, C. *et al.* (2017). Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. *JAMA*, 318(23). 2337-2343. Disponible en: https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/guidelines-for-the-content-of-statistical-analysis-plans-in-clinical-trials/

Garfield, E. (1995). Análisis cuantitativo de la literatura científica y sus repercusiones en la formulación de políticas científicas en América Latina y el Caribe. *OPS, Bol Ofic Panam,*118(5), 448-456.

Glass, G. V., McGaw, B. and Smith, M. L. (1981). *Meta-analysis of social research*. Beverly Hills: Sage.

Goodman, S. N. (1991). Have you ever meta-analysis you didn't like? *Ann Inter Med*, 114(3), 224-246.

Hackshaw, A. (2009). *A Concise Guide to Clinical Trials*. BMJ Publishing Group Limited.

Hedges, L. V. and Olkin, I. (1985). *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego, California: Academic Press.

Higgins, J. P. and Green, S. (2008). *Cochrane handbok for systematic reviews of interventions*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.

Higgins, J. P. and Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 21(22), 1539-1558.

Higgins, J. P. y Green, S. (2011). Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Versión 5.1. Parte 2: Métodos generales para las revisiones Cochrane. Capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Disponible en: http://www.cochrane-handbook.org.

Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C. *et al.* (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 343: d5928 DOI: 10.1136/bmj.d5928

Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. *et al.* (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ,* 327, 557-560.

Hu, F., Hu, Y., Rosenberger, W. F. and Ma, Z. (2014). Adaptive randomization for balancing over covariates. *WIREs Comput Stat*, 6, 288-303. DOI: 10.1002/wics.1309

ICH E3 (1995). Structure and Content of Clinical Study Reports. Tripartite harmonised ICH guideline. International Conference on Harmonisation. Disponible en: https://www.ich.org/products/gJAMAuidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html

ICH E6 (R2) (1996). Good Clinical Practice: Consolidated Guideline Tripartite harmonised ICH guideline. International Conference on Harmonisation Disponible en: https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html.

ICH E9 (1998). Statistical Principles for Clinical Trials. Tripartite harmonised ICH guideline. International Conference on Harmonisation. Disponible en: https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html.

ICH E9 (R1) (2014). Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation. EMA/CHMP/ICH/436221/2017.

Initiative Randomized Controlled Trial (2002). Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women´Health. *JAMA*, 188, 321-333.

International Committee of Medical Journal Editors (1997). Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. *Ann Intern Med*, 126, 36-47.

Iraurgi, I. (2009). Evaluación de resultados clínicos II: Las medidas de la significación clínica o los tamaños del efecto. *Norte de Salud Mental*, 34.

Jadad, A. R., Moore, R. A. Carroll, D. *et al.* (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 17, 1-12.

Jones, D. R. (1993). El metaanálisis en los estudios epidemiológicos observacionales. *OPS Bol Ofic Panam*, 115(5), 438-445.

L´Abbé, K. A., Allan, S. y Detsky, K. (1994). El metaanálisis en la investigación clínica. *OPS, Bol Ofic Panam*, 116(3), 226-244.

Lang, T. A. and Altman, D. G. (2013). Basic Statistical Reporting for Articles Published in Biomedical Journals: The "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or The SAMPL Guidelines". In: Smart, P., Maisonneuve, H. and Polderman, A. (Eds). *Science Editors' Handbook*, European Association of Science Editors.

León Hernández, S. R., Aguilera Zepeda, J. M. y Hernández, L. (1999). Complicaciones patelares en la artroplastía total de rodilla: un estudio de metaanálisis. *Gac Med Mex,* 135 (4), 373-381.

Light, J. R. y Pillemer, B. D. (1996). *Revisando investigaciones. La ciencia de sintetizar estudios*. Washington DC: Oficina Sanitaria Panamericana.

Lipsey, M. W. and Wilson, D. B. (2001). *Practical meta-analysis. Applied Social Research Methods Series*. Vol. 49. Thousand Oaks, California: Sage.

Little, R. J. and Rubin, D. B. (1987). *Statistical analysis with missing data*. New York: John Wiley & Sons.

Little, R. J., D'Agostino, R., Cohen, M. L., Dickersin, K., Emerson, S. S., Farrar, J. T. *et al.* (2012). The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. *N Engl J Med*, 367, 1355-1360.

Lyons, C. L. (1998). *Meta-analysis: Methods of accumulating results across research domains*. Manassas, Virginia: Bio Med Link Database.

Manterola, C. y Otzen, T. (2015). Los Sesgos en Investigación Clínica. *Int J Morphol*, 33(3), 1156-1164.

Mehrotra, D. V., Liu, F., Permutt, T. (2017). Missing data in clinical trials: control-based mean imputation and sensitivity analysis. Pharmaceutical Statistics. Disponibl en: https://doi.org/10.1002/pst.1817

Meinert, C. L. (2013). *Clinical Trials Handbook Design and Conduct*. A John Wiley & Sons, Inc., Publication Meinert.

Mirabal Sosa, M., Robaina García, M. y Uranga Piña, R. (2010). R: una herramienta poco difundida y muy útil para la investigación clínica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 29(2), 302-308.

Moher, D. *et al.* (2010). Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c869. Disponible en: http://www.equator-network.org/

Moher, D. *et al.* (2014). Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis: La Declaración PRISMA. *Rev Esp Nutr Hum Diet*, 18(3), 172-181.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. and Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 6(6), e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed1000097 www.prisma-statement.org

Molenberghs, G. and Kenward, M. (2007). *Missing Data in Clinical Studies*. New York: Springer-Verlag.

Molenberghs, G. and Verbeke, G. (2005). *Models for discrete longitudinal data*. New York: Springer.

Molina Arias, M. y Ochoa Sangrador, C. (2015). Ensayo clínico (III). Aleatorización. Enmascaramiento. *Evid Pediatr*, 11, 15.

National Research Council (2010). *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials*. Committee on National Statistics, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. Washington, DC: National Academies. Disponible en: http://www.cytel.com/hs-fs/hub/1670/file-2411099288-pdf/Pdf/MissingDataNationalAcademyof_Medicine.2010.pdf

O'Neill, R. T. and Temple, R. (2012) The prevention and treatment of missing data in clinical trials: An FDA perspective on the importance of dealing with it. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91, 550-554.

Pastor-Barriuso, R. (2012). *Bioestadística*. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III.

Piantadosi, S. (2005). *Clinical Trials A Metodologic Perspective*. New York: John Wiley.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J. *et al.* (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure (RALES).

Pocock, S. J. (1983). *Clinical Trials: A Practical Approach*. Chichester: John Wiley.

Polanin, J. R., Hennessy, E. A., Tanner-Smith, E. E. (2017). A Review of Meta-Analysis Packages in R. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 42(2), 206-242. Disponible en: https://doi.org/10.3102/1076998616674315

Robaina, M. y Uranga, R. (2007). Software estadístico en los Ensayos Clínicos. *Revista Cubana de Informática Médica*, 14. Disponible en: http://www.rcim.sld.cu/revista_14/articulos_htm/ensayosclinicos.htm

Rodríguez-Villamizar, L. A. (2017). Inferencia causal en epidemiología. *Revista Salud Pública*, 19 (3), 409-415.

Rubin, D. B. (1987). Multiple imputation for non response in surveys. New York: John Wiley & Sons.

Sackett, D. L. (1979). Bias in analytic research. *J Chronic Dis,* 32, 51-63.

Schulz, K. F. (2007). *Allocation Concealment. Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*. John Wiley & Sons, Inc.

Schulz, K. F. and Grimes, D. A. (2005). Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet*, 365, 1348-1353.

Schulz, K. F., Altman, D. G. and Moher, D. (2010). CONSORT 2010: Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c332. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.c332

Senn, S. (2007). *Statistical Issues in Drug Development.* 2da edition, John Wiley & Sons, Ltd.

Tacker, B. S. (1993). Meta-análisis: un enfoque cuantitativo para la integración de investigaciones. *OPS Bol Of Sanit Panam*, 115(4), 328-339.

The Cochrane Collaboration (2005). *Glosario de términos de la Colaboración Cochrane*. Versión 4.2.5.

Tsiatis, A. and Zhang, D. (2007). *ST 520. Statistical Principles of Clinical Trials*.

Urrútia, G. *et al.* (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *MedClin (Barc)*, 135(11), 507-511.

Valle Cabrera, R.; Mendoza Rodríguez, Y., Robaina García, M. *et al.* (2018) Efficacy of Sertraline in Patients With Major Depressive Disorder Naive to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors A 10-Week Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Academic Clinical Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38 (5), 454-459. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106883

Viada, C. E. *et al.* (2009). Diseños adaptativos para ensayos clínicos fase II o III en pacientes con cáncer en cuba. *Revista Investigación Operacional*, 30(3), 205-213. Disponible en: http://journaldatabase.info/journal/issn0257-4306

Wang, D. and Bakhai, A. (2006). *Clinical Trials A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting*. London: Remedica.

White, I. R., Carpenter, J. and Nicholas, H. J. (2012). Including all individuals is not enough: Lessons for intention-to-treat analysis. *Clin Trials*, 9, 396-407.

SECCIÓN X. GARANTÍA DE LA CALIDAD EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Ivis Cristina Mendoza Hernández
Coordinadora

Capítulo 20. Aseguramiento de la calidad

Ivis Cristina Mendoza Hernández

El ensayo clínico perfecto no existe. Resulta improbable pensar en la ejecución de un ensayo clínico libre de errores. Sin embargo, si se debe pensar y actuar para lograr un ensayo clínico en el que se minimicen al máximo las desviaciones y se manejen eficiente y oportunamente los errores que se cometan. De ahí la importancia de crear las herramientas para asegurar la calidad durante la conducción del ensayo clínico.

Existen diferentes acciones que se pueden emprender para garantizar la calidad en los ensayos clínicos, las que van desde la identificación de sitios adecuados y el entrenamiento al personal involucrado, hasta la planificación y realización de actividades de monitoreo, auditçorías e inspecciones, por solo citar algunos ejemplos.

Dentro de las actividades de aseguramiento de la calidad, el monitoreo es la que se realiza con mayor periodicidad y consiste en la realización de visitas al sitio de investigación, en las diferentes etapas del ensayo clínico, con el objetivo de vigilar el progreso del mismo y asegurar que se esté ejecutando de acuerdo con el protocolo de estudio, las Buenas Prácticas Clínicas, los procedimientos normalizados de trabajo y los requisitos reguladores vigentes.

Con la realización de las visitas de monitorización se vela porque se respeten los derechos de los pacientes participantes en la investigación, se asegura la validez y exactitud de los datos registrados al verificar que el llenado de los mismos es correcto. A través del monitoreo se comprueba que el sitio clínico y sus servicios son adecuados para llevar a cabo el ensayo clínico, que el reclutamiento de pacientes se lleva a cabo según el cronograma previsto, así como la adherencia al protocolo de tratamiento y el cumplimiento de las regulaciones vigentes.

Las tendencias actuales van encaminadas a enfocar el monitoreo a elementos críticos como la protección de los pacientes y la calidad global del estudio. Esto permite mayor eficiencia en la conducción del ensayo clínico, que las visitas frecuentes a todos los sitios para verificar el 100 % de los datos.

El cambio del paradigma conlleva a la evolución de los sistemas de monitoreo, de modo que se pueden aplicar diferentes tipos o técnicas para llevarlo a cabo. En algunos casos se mantiene el monitoreo tradicional mientras que en otros se combina con el monitoreo por muestreo.

En los últimos años el monitoreo basado en riesgo ha ganado mayor espacio entre las técnicas preferidas por las compañías farmacéuticas, dada su visión adaptativa, que dirige las actividades a las áreas de mayor interés (mayor potencial de impactar en la seguridad de los pacientes y en la calidad de los datos).

Se han identificado algunos factores que influyen en la calidad e integridad de un estudio, dentro de los cuales resaltan la calidad en el diseño y estructura del protocolo y el entrenamiento a los investigadores que participarán en la investigación.

Un protocolo con un diseño inapropiado o un protocolo o cuaderno de recogida de datos ambiguo, pueden introducir errores sistemáticos que pueden llevar a una investigación clínica a convertirse en poco confiable, aún cuando se realice un riguroso monitoreo.

El entrenamiento de los investigadores en los aspectos específicos del estudio, así como del resto del equipo de investigación en el sitio, por los monitores, también puede contribuir a que la calidad del estudio sea significativamente superior. Un equipo de trabajo preparado es capaz de actuar con mayor seguridad ante determinadas situaciones que se presenten durante la ejecución de la investigación.

Otros factores que influye en la calidad e integridad de un estudio es el tipo de monitoreo (en el sitio, remoto o centralizado), así como el enfoque al monitoreo de datos y procesos críticos identificados previo al inicio del ensayo clínico.

Algunos tipos de errores en los ensayos clínicos pueden ser de mayor relevancia que otros, por ejemplo, un bajo por ciento de errores en la captura de valores basales como la edad, el tratamiento concomitante o las comorbilidades, puede que no implique un significativo efecto en los resultados. En contraste, un pequeño número de errores en la variable principal, como no adherirse a las definiciones especificadas en el protocolo, no cumplir la frecuencia de evaluaciones o no seguir los métodos de evaluación previstos, puede comprometer seriamente los resultados del estudio.

El monitoreo, como el resto de las actividades que se emprenden para el aseguramiento de la calidad en un ensayo clínico, no logra estudios libres de errores, pero comprueba que los errores se encuentran dentro de límites éticos y de calidad aceptables.

La definición de aseguramiento de la calidad de la guía de Buenas Prácticas Clínicas, considera "todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que el ensayo sea realizado y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes" y como control de calidad las "técnicas y actividades operacionales realizadas dentro del sistema de aseguramiento de calidad con el fin de verificar que se hayan cumplido los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el ensayo" (PANDRH, 2005).

Dentro de la propia guía de Buenas Prácticas Clínicas, en las responsabilidades definidas para el investigador, se puede encontrar la respuesta a las interrogantes de ¿por qué y para qué debemos monitorear? Se define en el capítulo 5 de esta guía, "Responsabilidad del investigador", en el acápite 5.9.1 "Registros y reportes", que "El investigador deberá asegurarse que los datos reportados al patrocinador en los formularios de datos y en todos los informes requeridos sean exactos, legibles, estén completos y en el tiempo requerido" y en este mismo acápite que "Los datos reportados en el formulario de datos, que se deriven de los documentos fuente, deben ser consistentes con los documentos fuente y si no deben explicarse las discrepancias" (PANDRH, 2005).

El promotor es el máximo responsable de asegurar la calidad y el control de la calidad en el ensayo clínico, por lo que debe instaurar y mantener sistemas de aseguramiento y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos para asegurar que los ensayos sean realizados y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con el protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes.

El promotor puede transferir alguna o todas las obligaciones y funciones relacionadas con el ensayo a un centro de investigación por contrato (*contract research organization)*, sin embargo, conserva la responsabilidad final sobre la integridad y la calidad de los datos del ensayo.

A pesar de la variedad en los métodos, la periodicidad, la frecuencia de visitas a cada sitio, el monitoreo es el método que predomina a través del cual las compañías farmacéuticas, biotecnológicas y de equipos médicos, monitorea el progreso de las investigaciones clínicas.

El costo del monitoreo encarece significativamente el del ensayo clínico. El monitoreo y la gerencia de los sitios clínicos, representan aproximadamente las dos terceras partes del costo de un ensayo clínico en fase III. Este alto costo proviene principalmente, de prácticas de monitoreo ineficientes dado que se planifican igual número de visitas a todos los sitios, con la misma frecuencia, independientemente del desempeño del sitio y la calidad del dato recolectado.

La frecuencia de monitoreo varía según el interés de la persona o institución que patrocina la investigación, la experiencia de los equipos de investigación y el costo que implica.

La monitorización es el acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de aseguramiento que el mismo es realizado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes (PANDRH, 2005).

Desde sus diferentes responsabilidades, pueden monitorear el ensayo clínico, los monitores, el personal del promotor, los miembros del Comité de Ética de la Investigación y los integrantes en los Comités de Monitoreo de Datos.

No obstante, esta actividad es centralizada fundamentalmente en la figura del monitor, quien constituye la principal vía de comunicación entre el promotor y el investigador. El monitor es responsable de verificar que el investigador sigue el protocolo, y que tanto él como el equipo de investigación, realizan las funciones específicas del ensayo. Verifica el proceso de obtención del consentimiento informado y se asegura que el investigador recibe todos los documentos y el material necesario para llevar a cabo el ensayo. El monitor comprueba la fiabilidad e integridad de los datos en el cuaderno de recogida de datos, verifica la corrección de las modificaciones realizadas a los datos, el registro de los eventos adversos y si las notificaciones de los eventos adversos graves y el reporte de los eventos adversos graves inesperados y relacionados, se hacen de acuerdo con los plazos de tiempo establecidos por las regulaciones vigentes.

El monitor comprueba, además, la seguridad en el almacenamiento, la distribución, la devolución y la documentación del producto de investigación y que el investigador conserva los documentos esenciales (copias de documentos originales). Una vez finalizada cada una de las visitas al sitio, el monitor comunica al investigador las desviaciones del protocolo identificadas y propone acciones para evitar que se repitan, además de presentar el informe de monitorización al promotor.

Capítulo 21. Monitoreo. Tipos y estrategias de monitoreo

Roselín Valle Cabrera

En la actualidad se utiliza una variedad de prácticas para monitorear la realización de los ensayos clínicos. Estas varían en intensidad, enfoque y metodología. Las visitas periódicas y frecuentes a los sitios de investigación es en ocasiones el método que con mayor frecuencia se continúa utilizando (FDA, 2013).

Para los ensayos de eficacia más importantes, las empresas generalmente realizan visitas de monitoreo en el sitio a intervalos de aproximadamente cuatro a ocho semanas, debido en parte, a la percepción que el modelo de visita de monitoreo frecuente en el sitio, con 100 % de verificación de todos los datos, históricamente ha sido la forma preferida de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para que los patrocinadores cumplan con sus obligaciones de monitoreo. Sin embargo, los centros de coordinación académica, los grupos cooperativos y las organizaciones gubernamentales utilizan el monitoreo en el sitio de manera menos extensa. Por ejemplo, algunas agencias gubernamentales y grupos cooperativos de oncología suelen visitar los sitios solo una vez cada dos o tres años para calificar o certificar los sitios de estudios clínicos y garantizar que cuentan con los recursos, la capacitación y las garantías para realizar ensayos clínicos (FDA, 2013).

Métodos de monitoreo

Existen diversos métodos de monitoreo dentro de los que se encuentra el monitoreo tradicional por muestreo, en el sitio, centralizado, remoto y de riesgo. A continuación se abordan los aspectos más relevantes de cada uno:

– Monitoreo tradicional: enfocado a la revisión del 100 % de los datos y documentos (historia clínica, cuaderno de recogida de datos y registros) de la totalidad de los pacientes incluidos.
– Monitoreo por muestreo: enfocado en la revisión del 100 % de algunos datos, documentos/pacientes incluidos.
– Monitoreo en el sitio: evaluación realizada por personal del promotor o su representante en el sitio donde se conduce la investigación, con el objetivo de verificar el proceso de obtención del consentimiento informado, el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, la contabilidad del medicamento, la revisión de los datos de seguridad, la revisión de los documentos esenciales del estudio, el cumplimiento del protocolo y el manejo de los problemas, los entrenamientos y la revisión/verificación de los datos. Es importante en etapas tempranas, principalmente si el protocolo es complejo e incluye procedimientos novedosos con los cuales el investigador no está familiarizado (FDA, 2013).

  El monitoreo en el sitio tiene estas ventajas (FDA, 2013):
  - Identifica errores de entrada de datos, por ejemplo, discrepancias entre la información primaria y el cuaderno de recogida de datos.
  - Identifica los datos faltantes en los datos primarios o en los cuadernos de recogida de datos.
  - Permite asegurar que la documentación del estudio existe.
  - Evalúa la familiarización del equipo de investigación con el protocolo de investigación y los procedimientos requeridos.
  - Evalúa la adherencia al protocolo.
  - Garantiza el inventario del producto en investigación.
  - Provee una medida de la calidad de la conducción global del ensayo clínico en el sitio, por ejemplo, la observación al detalle, el esmero con la documentación del estudio, la apropiada delegación de funciones del estudio al resto del equipo de investigación, la apropiada supervisión por parte del investigador de las funciones del estudio delegadas en los miembros del equipo.
  - Evalúa los datos críticos del estudio, los riesgos significativos y las potenciales no adherencias identificadas a través de otras actividades de supervisión realizadas.
– Monitoreo centralizado: consiste en el análisis remoto de datos para identificar tendencias. Es realizado por personal del promotor o su representante (personal de manejo de datos, estadísticos o monitores). Este tipo de monitoreo permite identificar las áreas de mayor interés o necesidad y orientar las actividades de monitoreo hacia estas, así como revisar los datos en tiempo real e identificar alguna distribución inusual de los mismos.

  Se enfoca en la identificación de sitios clínicos con alto riesgo, por ejemplo, sitios con anomalías en los datos o alta frecuencia de errores, fallos en la elegibilidad de los pacientes, demora en el reporte de los datos, sitios clínicos con mal desempeño, elevado número de interrupciones o no adherencia al protocolo. Permite llevar a cabo procesos centralizados, por ejemplo, análisis estadísticos para identificar tendencias de datos no detectables fácilmente por monitoreo en el sitio.

  Brinda la posibilidad de revisar la calidad de los datos entrados y realizar análisis estadísticos de estos en tiempo real para identificar datos faltantes, inconsistencias, datos atípicos y desviaciones del protocolo que pueden ser indicativas de errores significativos o

sistemáticos en la recolección de los datos y en el desempeño del sitio (FDA, 2013).

– Monitoreo remoto: es una técnica alternativa de monitoreo centralizado, una variante que permite dar seguimiento al ensayo de forma continua desde que se inicia hasta que termina, de forma remota, haciendo uso de las tecnologías informáticas. Se basa en la identificación de dificultades y riesgos; es eficiente, efectivo, adaptable, flexible y permite hacer un monitoreo a la medida según las necesidades del sitio. No implica una reducción en la cantidad y la calidad del monitoreo.

  Este monitoreo permite dar seguimiento a la evaluación e inclusión de pacientes, establecer contactos regulares con los miembros del equipo de investigación y entrenarlos, revisar los cuaderno de recogida de datos para identificar datos faltantes o erróneos (ilógicos) y verificar las variables críticas, chequear los aspectos críticos del sitio, verificar la disponibilidad de los documentos esenciales (documentos que tiene el sitio, solicitar documentos faltantes o documentos nuevos que se requieran) y verificar el manejo del producto en investigación.

  Este tipo de monitoreo demanda del monitor habilidades adaptativas en cuanto a pensar en cada sitio de forma individual y adaptar el monitoreo según las particularidades o necesidades del mismo, optimizar el uso de las tecnologías disponibles, mejorar las habilidades de comunicación a distancia, construir relaciones de trabajo y manejar la mayoría de las dificultades del sitio de manera remota, así como realizar visitas presenciales al sitio solo cuando sea estrictamente necesario.

  Para manejar los riesgos y las dificultades debe determinarse la causa principal que lo provoca, medir el impacto de su ocurrencia y establecer un plan de acción para prevenirlo o mitigarlo.

  A continuación se muestran varios ejemplos que ayudan a ilustrar situaciones reales que pueden presentarse y cómo manejarlas adecuadamente.

  Ejemplo 1:

  - *Dificultad detectada:* al revisar el cuaderno de recogida de datos de forma remota el monitor se percata que no se completaron los datos relacionados con la realización del electrocardiograma en el paciente 01.
  - *Causa principal:* el investigador y el coordinador de sitio desconocían que este examen debía realizarse.
  - *Impacto:* el sitio tenía dos pacientes incluidos y a ninguno de los dos se le realizó el electrocardiograma.
  - *Plan de acción:* entrenar nuevamente al investigador y al coordinador de sitio y reportarlo como una violación de protocolo.

  Ejemplo 2:

  - *Dificultad detectada:* al revisar el cuaderno de recogida de datos del paciente 02, el monitor descubre que la última dosis recibida por el paciente es incorrecta (debió haberse disminuido debido a un incremento en el valor de bilirrubina total).
  - *Causa principal:* el investigador no tenía claro que el protocolo establecía la reducción de la dosis en caso de presentarse dificultades con el funcionamiento renal o hepático.
  - *Impacto:* otros dos pacientes tuvieron incremento en algún parámetro de laboratorio relacionado con la función hepática o renal y también continuaron recibiendo la misma dosis del producto en investigación.
  - *Plan de acción:* comunicar inmediatamente al investigador principal o responsable de esta situación, volver a entrenarlo en los aspectos fundamentales del protocolo y reportar el hallazgo como una violación del mismo.

  Ejemplo 3:

  - *Dificultad detectada:* durante una llamada telefónica a un sitio, el monitor pregunta al coordinador si alguno de los pacientes incluidos en el estudio ha sido hospitalizado. El coordinador le responde que sí; sin embargo, el monitor no ha recibido ninguna notificación de ocurrencia de evento adverso.
  - *Causa principal:* el investigador no tiene experiencia previa en ensayo clínico y no tiene claro que la hospitalización es una condición que hace que un evento adverso sea serio/grave.
  - *Impacto:* puede verse afectada la seguridad de los pacientes e incumplir los plazos de tiempo de notificación y reporte del evento adverso serio, si estuviera relacionado.
  - *Plan de acción:* asegurar que el sitio envíe cuanto antes la notificación del evento adverso serio, volver a entrenar al investigador en la definición de evento adverso serio, recordarle que debe notificarlo también al Comité de Ética de la Investigación, cerciorarse que se describa adecuadamente en la historia clínica y que se registre en el cuaderno de recogida de datos, reportarlo como una violación de protocolo en el informe de monitoreo y supervisar con mayor frecuencia el sitio con relación a la ocurrencia de nuevos eventos adversos serios.

Desde esta perspectiva, existen tres razones fundamentales para hacer monitoreo en el sitio:

- Inclusión del primer paciente: revisar el proceso de obtención del consentimiento informado, el 100 % de los datos y los documentos primarios o fuente, entre otros aspectos específicos del protocolo.
- Volumen de trabajo que justifique la necesidad de pasar al menos un día laborable en el sitio: verificación de los datos y los documentos primarios o fuente, la contabilidad del producto en investigación, reunión con el investigador principal o equipo de investigación, entrenamiento en el sitio.
- Dificultad o riesgo urgente que no pueda ser solucionado de manera remota: aspectos que involucran o comprometen la seguridad del paciente, violaciones o incumplimientos graves de las Buenas Prácticas Clínicas.

– Monitoreo basado en riesgo: con una visión adaptativa, dirige las actividades hacia las áreas de mayor interés (mayor potencial de impactar en la seguridad de los pacientes y la calidad de los datos). El monitoreo basado en riesgo mejora el costo-efectividad del monitoreo (FDA, 2013).

  Dentro de sus ventajas están que permite aumentar la eficiencia del monitoreo, enfocar las actividades de monitoreo en áreas de interés o puntos críticos y hacer uso de las nuevas tecnologías para modificar el monitoreo rutinario (Shukla and Mohammed, 2016: 11-12). Sin embargo, su introducción requiere de un cambio de enfoque de la industria, los centros de investigación por contratos y los sitios clínicos en relación con el objetivo del monitoreo y de la aplicación de tecnología de avanzada para supervisar la conducción del ensayo clínico sin la necesidad de visitar el sitio clínico cada cuatro a ocho semanas.

  Para implementar el monitoreo basado en riesgo primero se deben identificar y evaluar los riesgos potenciales durante la etapa de planificación del estudio. Luego debe implementarse un plan de medidas para prevenir y manejar los riesgos y debe realizarse un seguimiento del manejo de los mismos durante la conducción del ensayo clínico. Se puede requerir la modificación del plan inicial si se identifican nuevos riesgos o si las medidas no previenen adecuadamente los riesgos inicialmente identificados.

Los riesgos son los eventos que de ocurrir pueden impactar en forma negativa en los resultados (ISO: 31000, 2009). Primero deben identificarse los indicadores de riesgo a través de una herramienta de categorización del riesgo que considera diferentes categorías como la fase del ensayo clínico, la complejidad, la población a la que va dirigido, la tecnología necesaria, la captura de datos, el medicamento en estudio (logística y cegamiento), las variables de evaluación de respuesta y la ubicación geográfica del sitio clínico.

Los indicadores de riesgo son variables definidas en la categorización de riesgos que necesitan ser revisadas de manera regular y que pueden indicar un problema potencial durante el curso del estudio. Se deben identificar los datos que serán las señales de los indicadores de riesgo, por ejemplo: para la seguridad se puede utilizar como indicadores de riesgo el número de eventos adversos por paciente; para el producto en investigación, el número de desviaciones en la cadena de frío; para el personal en el sitio, el número de cambios en el equipo de investigación y para la inclusión, un elevado número de pacientes no incluidos.

Puntos críticos en el monitoreo

Durante la conducción del ensayo clínico es preciso prestar especial atención a las evaluaciones relacionadas con la variable principal, las evaluaciones de seguridad requeridas por el protocolo, el reporte de eventos adversos serios, la adherencia a los criterios de elegibilidad establecidos con el objetivo de incluir solo los pacientes de la población blanco, que potencialmente pueden beneficiarse con el tratamiento en estudio y la implementación de las medidas para mantener el cegamiento del estudio (tanto a nivel del sitio clínico y como del promotor), así como el procedimiento seguido y la documentación apropiada de la contabilidad y la administración del producto en investigación. Desde el punto de vista ético resulta imprescindible verificar el proceso de obtención del consentimiento informado.

La tendencia a enfocar el monitoreo a elementos críticos, permite mayor protección de los pacientes y de la calidad global del estudio, con mayor eficiencia en la conducción del ensayo clínico, que las visitas frecuentes a todos los sitios para verificar el 100 % de los datos y mayor facilidad para la verificación de los datos fuentes del sitio de forma remota (disponibles por entrada central). Las anomalías en los datos son detectadas más rápido por técnicas de monitoreo centralizado que por monitoreo en el sitio, por ejemplo: fraude e inclusión de datos fabricados (FDA, 2013).

Comité independiente de monitoreo de datos

Un Comité Independiente de Monitoreo de Datos es un comité que el patrocinador puede establecer para evaluar a intervalos el progreso de un estudio clínico. La calidad de los datos generados en el ensayo clínico también puede ser monitoreada por este comité en determinadas situaciones,

generalmente previstas desde el diseño del protocolo de investigación.

El incremento en el uso de los estos comités es el resultado de factores que incluyen un mayor número de ensayos clínicos financiados por la industria con mortalidad y morbilidades como variables principales y el incremento de problemas en la conducción y análisis de los ensayos clínicos. Estos hallazgos pueden conllevar a resultados sesgados o inexactos, especialmente cuando la terminación temprana por eficacia es posible y se necesitan estrategias para la protección de los pacientes en situaciones de este tipo.

Todos los ensayos clínicos requieren monitoreo de seguridad, pero no todos los ensayos clínicos requieren monitoreo por un comité externo. Los Comités Independiente de Monitoreo de Datos se usan en ensayos clínicos grandes (aleatorizados y multicéntricos) que evalúan supervivencia o reducción de riesgos de resultados adversos para la salud, por ejemplo, eventos cardiovasculares o recurrencia de cáncer. Se recomiendan para cualquier ensayo clínico controlado que compare tasas de mortalidad o morbilidad (sin importar el tamaño muestral).

Este tipo de comité no es necesario para ensayos clínicos en estadios tempranos del desarrollo de un nuevo producto. Aunque es bien aceptado por las agencias reguladoras, adiciona complejidad administrativa al ensayo clínico, requiere recursos adicionales e incrementa el costo del ensayo clínico.

Los Comités Independiente de Monitoreo de Datos tienen la función de realizar monitoreo intermedio, ya sea para efectividad o seguridad, a la conducción del estudio. Además, pueden realizar consideraciones de datos externos y hacer recomendaciones al promotor en relación con la conducción y continuidad o no del ensayo clínico. Deben mantener documentadas las reuniones efectuadas y disponer de procedimientos de trabajo.

Plan de monitoreo

El plan de monitoreo es un documento que proporciona instrucciones específicas para monitorear el ensayo clínico desde que se inicia hasta que se realizan las visitas de terminación, así como las responsabilidades y requerimientos para el ensayo clínico. Es responsabilidad del promotor su confección, pero puede igualmente delegar esta función en el centro de investigación por contrato.

El plan de monitoreo es un documento dinámico, que se crea durante la preparación de la ejecución del ensayo clínico y se debe mantener actualizado mientras dura esta. El mismo se puede modificar durante el ensayo clínico, por ejemplo, a partir de modificaciones realizadas al protocolo o acuerdos tomados por los involucrados. La versión final del documento debe estar disponible antes que se incluya el primer paciente, dado que suministra información a los involucrados en el monitoreo para cumplir con sus obligaciones. Es por ello importante que los representantes del promotor y el personal del centro de investigación por contrato que pueda estar vinculado con el monitoreo, revisen este plan (FDA, 2013).

El plan de monitoreo tiene varios componentes:

- Descripción de la estrategia de monitoreo: se describe cada método de monitoreo a ser empleado durante el estudio y cómo el mismo será usado para identificar riesgos importantes y asegurar la validez de los datos clínicos. Deben definirse los eventos que den lugar a cambios en las actividades de monitoreo planificadas. Además, identificar las posibles desviaciones que pueden afectar la integridad del estudio y cómo serán registradas y reportadas.
- Comunicación de los resultados del monitoreo: deben incluirse los requerimientos de formato, contenido, frecuencia y archivo para los reportes y otra documentación de las actividades de monitoreo.
- Manejo de los incumplimientos: se describen los procedimientos dirigidos a solucionar aspectos significativos o no resueltos, por ejemplo, incumplimiento significativo del plan de investigación, identificado durante el monitoreo, ya sea en un sitio en particular o en todos los sitios. Además, los procedimientos específicos para localizar, investigar y reportar la sospecha o confirmación de falsificación de datos. También se recomienda incorporar los procedimientos para asegurar que se realicen análisis causales ante importantes desviaciones y que sean implementadas acciones preventivas y correctivas apropiadas.
- Aseguramiento de la calidad del monitoreo: aparece la descripción del entrenamiento específico para el personal que monitorea, incluyendo el personal de manejo de datos, el monitoreo estadístico o cualquier actividad de revisión centralizada. Además, puede incluir las auditorías programadas para verificar que el promotor y el personal del centro de investigación por contrato, conducen el monitoreo de acuerdo con el plan, a las regulaciones y las guías vigentes, a la política del promotor y a los procedimientos establecidos. También pueden programarse actividades de comonitoreo donde participa el monitor y el supervisor del monitor u otro evaluador designado por el promotor o el centro de investigación por cont|rato.

El plan de monitoreo se enfoca a los datos críticos y los procesos identificados con riesgo. En la tabla 21.1 se muestran los factores a considerar cuando se elabora el plan de monitoreo.

Tabla 21.1. Factores a considerar cuando se elabora el plan de monitoreo

Factores a considerar	Categorías/descripción
Tipo de monitoreo	Remoto, en el sitio, centralizado
Frecuencia	Tempranamente, para evaluación inicial y entrenamiento, a lo largo del estudio
Intensidad	Global para 100 % de verificación de los datos, revisión dirigida o aleatoria de ciertos datos, verificación inferior al 100 % de los datos
Complejidad del diseño del estudio	Monitoreo más intensivo a mayor complejidad del diseño: diseños adaptativos, estratificados, escalado de dosis, uso de equipos múltiples o estudios abiertos
Tipos de variable principal del estudio	Variables interpretativas/subjetivas: requerirán evaluación de todos los pacientes incluidos Variables objetivas: Supervivencia, hospitalización, valores de laboratorio clínico, pueden ser verificadas con menor frecuencia Variables afectadas por interrupción o pérdida de seguimiento: requieren monitoreo con mayor frecuencia para determinar si el seguimiento puede mejorar e identificar las causas de abandono
Complejidad clínica de la población en estudio	Poblaciones vulnerables o graves requieren monitoreo en el sitio más intenso para asegurar la protección de los pacientes
Ubicación geográfica del sitio clínico	Sitios en áreas geográficas donde existen diferentes estándares de práctica médica o existe infraestructura clínica menos estable requieren monitoreo más intenso
Experiencia del investigador clínico y del promotor con el investigador	Investigadores con falta de experiencia, estudios con un equipo médico nuevo o novedoso, o con un procedimiento quirúrgico asociado a un equipo médico, requieren monitoreo más intensivo y tutoría inicial.
Captura electrónica de datos	Permiten evaluar la calidad de las mediciones (por ejemplo, porcentaje de datos con errores y violaciones del protocolo) en tiempo real. Contribuye a identificar sitios con riesgos potenciales para monitoreo intensivo en el sitio
Relativa seguridad del producto en investigación	Un estudio con un producto cuya seguridad preocupa o para el cual no existe experiencia anterior en humanos, puede requerir monitoreo intensivo para la seguridad de los pacientes
Etapa del estudio	Monitoreo en escalado puede ser usado si es apropiado, con monitoreo más intensivo al inicio y en etapas iniciales del ensayo clínico. Puede aplicarse en estudios complejos e investigadores con poca experiencia
Cantidad de datos	Algunas herramientas de monitoreo centralizado pueden ser de utilidad cuando se incrementa la cantidad de datos recolectados

Capítulo 22. Selección de sitios. Visitas previas

Ivis Cristina Mendoza Hernández

En la etapa de planificación de un estudio una de las principales interrogantes es ¿en qué sitios realizar el ensayo clínico? Para dar respuesta a esta pregunta primero se debe responder otra ¿cómo seleccionar los sitios clínicos que participarán en un ensayo clínico?

Los sitios para realizar el ensayo clínico deben ser cuidadosamente seleccionados por evaluación de la idoneidad, a través de las visitas previas al estudio: la visita de contacto inicial y la visita de evaluación inicial (Fig. 22.1).

La selección de los sitios ocurre durante la planificación del ensayo clínico, etapa en la que también transcurren otros trámites como la evaluación del estudio por el Comité de Ética de la Investigación de cada sitio, la aprobación por el Ministerio de Salud Pública en Cuba y la inscripción en un registro público para asegurar la transparencia del proceso (Fig. 22.1). En Cuba, para dar cumplimiento a lo establecido en la última Declaración de Helsinki (2013) y en las regulaciones nacionales vigentes, se cuenta con el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (véase acápite "El registro de ensayos clínicos en Cuba").

La selección de los sitios y los potenciales investigadores debe comenzar tan pronto como se inicia la elaboración del protocolo. Inicialmente se debe realizar una evaluación de factibilidad de los sitios y conformar una lista de prioridad de los sitios clínicos con posibilidades de ejecutar el ensayo.

Durante la selección de los sitios clínicos es importante para el promotor conocer la accesibilidad al sitio de pacientes con las características del universo de estudio, la disponibilidad de investigadores clínicos con la formación y capacitación adecuadas, que además estén motivados con el ensayo clínico y tengan acceso adecuado a las facilidades, los recursos y la población de pacientes de interés. También se debe conocer sobre la existencia de un Comité de Ética de la Investigación correctamente estructurado y la existencia de procedimientos para las rutinas de trabajo y para los procedimientos específicos relacionados con el ensayo clínico, así como la posibilidad del investigador de cumplir con los plazos de tiempo establecidos y de adherirse a todos los aspectos del protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y las regulaciones vigentes.

Previo al intercambio de información específica del estudio con los investigadores, debe firmarse un acuerdo de confidencialidad. La información a enviar al investigador incluye los objetivos del estudio, aspectos generales del diseño, incluido los criterios de selección, las características del producto en investigación, así como cualquier otra información pertinente requerida para su revisión.

El equipo de investigación debe ser entrenado previo al inicio del ensayo clínico, demostrar competencia y prepararse para cumplir las responsabilidades asignadas en el protocolo. Para desempeñarse en sus funciones debe ser capaz de contestar a las preguntas: ¿Qué haces? ¿Cómo lo haces? ¿Qué debes modificar o hacer de un modo diferente a la práctica médica para la realización del ensayo clínico que se propone?

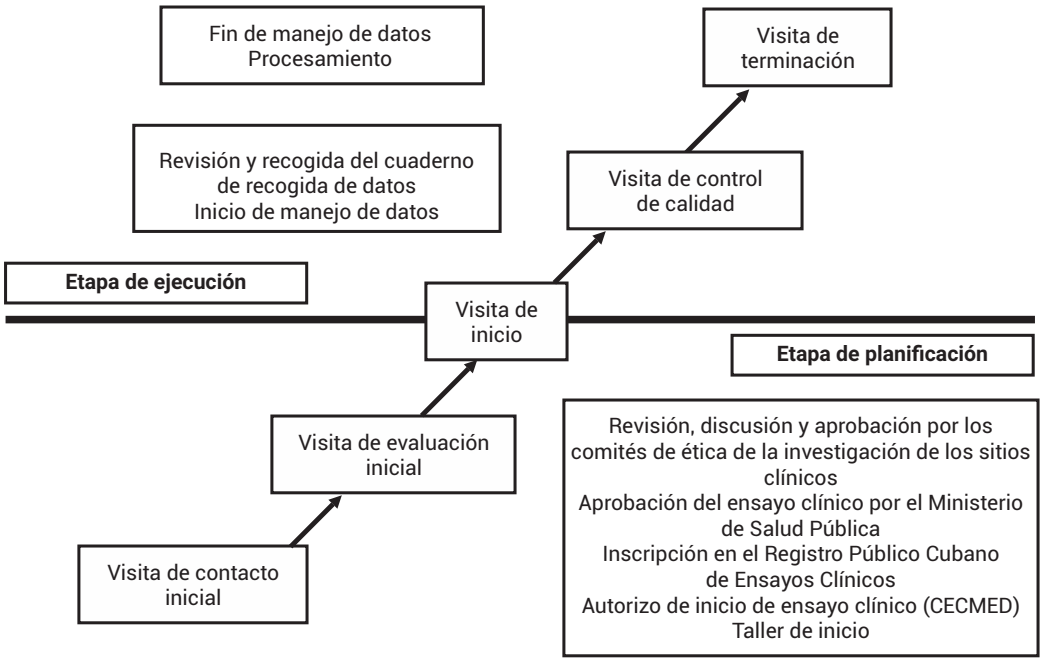


Fig. 22.1. Principales actividades a realizar durante la planificación y ejecución del ensayo clínico.

Se requiere que el sitio clínico cuente en todos los servicios implicados en la investigación con procedimientos normalizados de trabajo, que no son más que instrucciones escritas para lograr uniformidad al realizar las actividades del ensayo. Los procedimientos definen las responsabilidades del equipo de trabajo y demuestran el entendimiento de las regulaciones y la intención de cumplirlas. Generalmente se refieren al flujo de los procesos para las actividades diarias o rutinarias y proveen un mecanismo para la consistencia de las actividades. La definición de los procedimientos requeridos estará en función del interés de cada investigación y de las características propias del sitio clínico.

Dentro de los tópicos recomendados para documentar en procedimientos, se proponen: el proceder para la preparación, actualización y entrenamiento en los procedimientos normalizados de trabajo, el registro, notificación y reporte de los eventos adversos, los procedimientos propios del ensayo clínico, la selección del coordinador, el investigador o los coinvestigadores, con la calificación requerida para cada uno, las responsabilidades para el ensayo clínico y el entrenamiento previsto.

Además, pueden ser de utilidad procedimientos que definan cómo se realiza el manejo de los datos, el proceso de obtención del consentimiento informado, las aprobaciones y operaciones del Comité de Ética de la Investigación para el ensayo clínico, los acuerdos con el investigador, los requerimientos previos al inicio el estudio, el manejo del protocolo, la factibilidad y las aprobaciones, el control de la calidad, los métodos de reclutamiento, la documentación regulatoria, el intercambio o comunicación con el promotor, las actividades para el cierre del estudio, los aspectos relacionados con la confidencialidad del estudio, además del recuento y conservación del producto en investigación.

Visita de contacto inicial

La visita de contacto inicial es la primera visita al sitio de investigación durante la elaboración del protocolo. No es una visita obligatoria, es recomendable realizarla cuando no existe experiencia previa de trabajo con la institución, el servicio o el investigador.

El objetivo de la visita de contacto inicial es explicar los aspectos fundamentales del diseño del ensayo clínico, conocer acerca del interés del investigador por el ensayo clínico que se propone y las condiciones generales del sitio para participar en el mismo.

En esta visita se obtiene información de la experiencia previa del investigador y el servicio en el trabajo en ensayo clínico, el entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas o tema afines, la participación actual del investigador y el servicio en otras investigaciones, que puedan competir por tiempo y pacientes. Se solicitan los *curriculum vitae* con las evidencias elementales para evaluar la idoneidad de los investigadores propuestos, hasta ese momento, para formar parte del equipo de investigación del estudio,

Visita de evaluación inicial

La visita de evaluación inicial se realiza durante la elaboración del protocolo. En esta se discute el diseño del estudio con los investigadores, se revisan los criterios de selección y se verifica el potencial de pacientes disponibles con estas características.

Esta visita tiene por objetivo evaluar a profundidad la idoneidad del sitio clínico y conocer sobre la disponibilidad de un equipo de investigadores que acepte el ensayo clínico. Es importante indagar sobre la disponibilidad del tiempo necesario para realizar el estudio, revisar el calendario del mismo y la existencia de un Comité de Ética de la Investigación en el sitio clínico. Se verifica la formación específica del personal del sitio para identificar las necesidades de capacitación.

Es recomendable que esta información pueda ser verificada a partir de bases de datos, registros médicos (historias clínicas) o estudios de incidencia y prevalencia existentes. Utilizar solo la información ofrecida por el investigador no es la fuente más apropiada porque resulta frecuente que los investigadores sobreestimen el número de pacientes que acuden al servicio con las características requeridas para el ensayo clínico. Se reporta que solo uno de entre seis y diez pacientes evaluados es elegible para su inclusión en un ensayo clínico.

El mayor porciento de inclusión de pacientes generalmente recae en un reducido número de sitios clínicos. Se señala que aproximadamente el 11 % de los sitios que participan en un ensayo clínico multicéntrico no incluyen pacientes, el 37 % se comporta por debajo del ritmo de inclusión esperado, el 39 % cumple su compromiso de inclusión y el 13 % lo sobre cumple.

Durante la visita de evaluación inicial se evalúa la infraestructura del sitio clínico, partiendo de la conformación de un equipo de investigación, las condiciones en las consultas, las salas, el sitio de administración del producto y el equipamiento en los servicios involucrados en el ensayo clínico, así como la existencia de procedimientos de trabajo para las rutinas de los servicios y los propios del ensayo clínico.

En cada servicio que formará parte del estudio se verifican las condiciones específicas, tanto de personal como de recursos materiales y equipamiento de acuerdo con su papel en la investigación. Para la credibilidad de los datos es importante contar con instituciones y servicios certificados para realizar los estudios que se requieren.

Durante la visita de evaluación inicial se debe confirmar el lugar donde se ubicará el archivo de la documentación durante y al finalizar el ensayo clínico. La documentación del estudio comprende la historia clínica de cada paciente, la carpeta del investigador, la copia de los cuadernos de recogida de datos o la salva de los mismos, dependiendo del formato usado (papel o electrónico).

En cada servicio implicado se evalúa la formación y experiencia del equipo de investigación para el trabajo en ensayo clínico. También se valoran las habilidades para conducir y cumplir con el protocolo de investigación tomando en consideración estos aspectos:

- Experiencia del investigador.
- Disponibilidad de tiempo para ejecutar el ensayo clínico.
- Acceso a la población de pacientes en cuestión con potencial para cumplir con el compromiso de inclusión establecido.
- Capacidad para completar los procedimientos del ensayo clínico relacionados con los pacientes y para proporcionar información y documentación adecuada.
- Disponibilidad para apoyar al personal con la capacitación necesaria, experiencia y calificación, que incluye conocimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y los documentos regulatorios.
- Disponibilidad de instalaciones que cumplan con los requisitos para la conducción del ensayo clínico.
- Resultados de auditorías e inspecciones previas realizadas al investigador y al sitio de investigación.
- Disponibilidad para cumplir con otros aspectos específicos del protocolo requeridos por el promotor.

Durante la preparación de la visita se realizan contactos telefónicos con el investigador propuesto en el sitio para coordinar la visita. Se obtiene información sobre la experiencia y formación con que cuenta el investigador para el trabajo en el ensayo y se informa al investigador sobre los detalles más relevantes del mismo para saber si está interesado y puede hacerlo. Se dan las indicaciones para identificar al posible equipo de investigación y se prepara la agenda de la visita. Luego de fijar la fecha del encuentro se envía una comunicación oficial a la dirección de la institución.

Ejecución de la visita de evaluación inicial

Durante la realización de la visita de evaluación inicial se obtiene de los investigadores el *curriculum vitae* para poder evaluar la idoneidad de los mismos, así como la formación en Buenas Prácticas Clínicas u otros temas de ensayo clínico, incluido curso de reanimación cardiopulmonar para los investigadores implicados directamente en las decisiones médicas relacionadas con el paciente.

Se revisa el diseño del estudio para valorar alguna sugerencia al diseño, las responsabilidades relacionadas con el proceso de obtención del consentimiento informado, los requisitos para el registro, notificación y reporte de los eventos adversos (dependiendo de su gravedad y relación de causalidad), el completamiento de los cuadernos de recogida de datos y los modelos del ensayo, los requerimientos para el archivo y la conservación de la información generada. Se verifica la existencia de procedimientos o flujogramas para los procesos relacionados con el ensayo clínico, la disponibilidad del plan anual de calibración y mantenimiento de los equipos e instrumentos de medición que se usarán en las evaluaciones relacionadas con el ensayo clínico, con la evidencia por escrito de su cumplimiento y las programaciones correspondientes.

En el transcurso de la visita de evaluación inicial se verifica que los pacientes con que cuenta el servicio cumplan los criterios del protocolo, que el número es adecuado para el estudio, la cifra total de pacientes que el investigador puede incluir y el ritmo de inclusión propuesto.

Servicios implicados en el ensayo clínico

Durante la visita de evaluación inicial se visita cada servicio que estará implicado en el ensayo clínico y se entrevista al personal propuesto a formar parte de la investigación. Más adelante se enfatiza en algunas particulares de los servicios de farmacia y el sitio de administración del producto en investigación, por su importancia.

De forma general los servicios que formarán parte del ensayo clínico para asegurar la calidad de las evaluaciones que se realizan durante el ensayo clínico, deben estar acreditados o certificados para ello, además de contar con el equipamiento y los recursos humanos y materiales necesarios para realizar los estudios que especifica el protocolo. Los equipos que se utilizarán para las determinaciones del ensayo clínico deben encontrarse evaluados de aptos para su funcionamiento, con sello o certificado que lo acredite y con evidencia documentada que están definidas las medidas para mantener la calibración o mantenimiento durante el periodo de tiempo que se desarrolle el estudio.

En el laboratorio, por ejemplo, cuando se manipulan muestras biológicas que requieren condiciones específicas de conservación, el dispositivo para control de temperatura (termómetro) debe estar validado en el rango de temperatura que se requiere dependiendo de las características de las muestras. Debe existir evidencia de la conservación adecuada de estas, documentado en un registro de control diario de la temperatura y en un registro adicional, las evidencias del traslado de las muestras (en caso de ser necesario).

Para garantizar la estandarización de los parámetros de laboratorio, sobre todo cuando participan varios centros en un ensayo clínico, se requiere obtener de cada uno los valores normales para los exámenes de laboratorio del estudio, acuñados, fechados y firmados por el jefe del laboratorio. Estos valores de referencia constituyen la base para la comparación de datos y la entrada en bases de los exámenes realizados. Deben estar definidos los procedimientos para el control de la calidad interno y externo de las determinaciones requeridas en el estudio.

La trazabilidad y homogeneidad de los datos que se generan en el ensayo clínico se asegura con la existencia de procedimientos normalizados de trabajo para cada técnica o equipo utilizado en el manejo del paciente, de las muestras y el resultado durante el estudio.

El personal involucrado debe comprender sus responsabilidades relacionadas con el completamiento del registro primario o base de datos con los resultados de los exámenes realizados a cada paciente y del registro de salida de las copias de estos resultados. También deben darse las orientaciones para el archivo y conservación de la información generada en el ensayo clínico durante su ejecución y una vez finalizado, según los requerimientos reguladores vigentes y los procedimientos normalizados de trabajo de cada sitio clínico.

Servicio de farmacia

En cada sitio clínico deben asegurarse las condiciones de almacenamiento del producto de investigación, de acuerdo con los requerimientos del promotor, en cuanto a refrigeración, control de humedad, protección de la luz y el acceso limitado, solo para personal autorizado, con conservación bajo doble cerradura.

En caso de producto en investigación que necesita conservación en refrigeración, es necesario contar con un termómetro cuya calibración esté vigente y que cuente con la planificación de las verificaciones correspondientes, durante todo el periodo que abarque la conservación del producto en investigación en el sitio clínico.

Debe asegurarse la existencia del plan de contingencia para caso de fallo eléctrico, así como los procedimientos normalizados de trabajo generales y para ensayo clínico, por escrito, incluido el procedimiento a seguir en situaciones de ruptura de la cadena de frío, para productos en investigación que requieren refrigeración.

El responsable de la custodia del producto en investigación debe conocer sus obligaciones relacionadas con la verificación del estado e información (rotulado) de la etiqueta del producto en investigación, incluyendo la fecha de vencimiento y las propiedades (coloración, textura y apariencia física), el control de entrada y salida a través de las tarjetas de estiba, el control de las fechas de vencimiento, el procedimiento para la asignación del tratamiento y la apertura de la codificación del ensayo (según el diseño), así como el mecanismo para las solicitudes del producto en investigación al responsable de su distribución, para garantizar la continuidad del tratamiento de los pacientes incluidos.

El responsable de la custodia del producto en investigación actualiza, además, la documentación de la carpeta de farmacia y es responsable del completamiento de sus registros: control de temperatura (si procede), dispensación por paciente, inventario, producto vencido/no utilizado devuelto al promotor, envases rotos o vacíos, destrucción de producto en investigación vencido o no utilizado y frascos vacíos (según proceda por acuerdo con el promotor).

Sitio de administración del producto en investigación (de estar definido por protocolo)

Todo miembro del equipo de investigación responsable de la manipulación y administración del producto en investigación (generalmente personal de enfermería) debe estar capacitado para ello, y ser entrenado en los procedimientos para la preparación y administración del producto en investigación, previo al inicio del ensayo clínico. La experiencia del personal que participará en el ensayo clínico debe estar documentada con las evidencias de los cursos recibidos sobre la temática de ensayo clínico y en temas afines.

Para asegurar las condiciones de seguridad durante la administración del producto en investigación es obligatorio la existencia de un carro de paro en el sitio de administración, debidamente equipado con los dispositivos y medicamentos que corresponden de acuerdo con las regulaciones establecidas. Debe acompañarse de la documentación relacionada con su funcionamiento y control (procedimientos normalizados de trabajo para su manipulación, uso, chequeo y limpieza, según las normativas correspondientes, así como para los procedimientos que se requiere). Como parte de la documentación debe constar el listado de medicamentos y el control de su uso, vencimiento y reposición.

Garantizar la calidad del ensayo clínico implica que los equipos que se usen para las mediciones o evaluaciones del paciente relacionadas con el estudio estén aptos para su funcionamiento, con evidencias de las calibraciones o los mantenimientos realizados y los planificados.

El personal vinculado a la administración del producto en investigación debe conocer sus responsabilidades re-

lacionadas con el archivo de las indicaciones médicas, el completamiento y archivo del registro de administración del producto en investigación, la frecuencia de medición de los signos vitales y la documentación de todos los procedimientos realizados al paciente en la historia clínica, así como el registro en la historia clínica de cada paciente, de los eventos adversos serios que se presenten durante la administración del producto en investigación o que refiera el paciente por entrevista realizada.

Comité de Ética de la Investigación

Durante la visita de evaluación inicial al sitio clínico se verifica que exista un Comité de Ética de la Investigación que se responsabilizará con la evaluación y seguimiento del ensayo clínico y que su funcionamiento sea de acuerdo con lo establecido por las Buenas Prácticas Clínicas y la Resolución 40 del 2014 del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Para verificar los aspectos relacionados con la composición y disponibilidad de procedimientos normalizados de trabajo propios del comité (véase acápite "Comité de Ética de la Investigación").

Se comprobará que el tiempo establecido para la revisión de cada documento del ensayo es de 30 días según la resolución referida anteriormente, así como el procedimiento que sigue el investigador para comunicarse con el Comité de Ética de la Investigación y la documentación de dichos trámites.

¿Qué hace el monitor al finalizar la visita al sitio?

Al finalizar la visita al sitio, el monitor evidencia detalladamente la evaluación del sitio y registra en un informe, los datos relevantes recogidos durante la visita, siguiendo los procedimientos del promotor. Se recomienda retroalimentar al sitio clínico y al investigador de los resultados de la evaluación y comunicar los detalles de las actividades y documentos pendientes. La selección de los sitios que considere adecuados se llevará a cabo de conjunto con el promotor.

En los sitios que en la primera evaluación no resulten seleccionados para participar en el ensayo clínico, pero que sean potenciales sitios a participar, si se solucionan las deficiencias identificadas, se le debe dar seguimiento a los acuerdos tomados luego de la visita. En todo momento el promotor debe ser informado del progreso del estado de los sitios. Una vez que se tenga conocimiento que las deficiencias se han solucionado es beneficioso para la adecuada selección del sitio, hacer una visita de reevaluación para comprobar el cumplimiento de los acuerdos.

De la adecuada selección de los sitios de investigación depende el éxito de la ejecución del ensayo clínico, por tanto, mientras más estricto sea en sus elecciones con mayor certeza evita desviaciones, violaciones y dificultades durante la ejecución del ensayo clínico en el futuro, lo que hace más confiable sus resultados.

Capítulo 23. Control de la calidad durante la ejecución del ensayo clínico

Ivis Cristina Mendoza Hernández

Visitas durante la ejecución

Con la realización de la visita de inicio se comienza la etapa de ejecución del ensayo clínico en cada sitio clínico. A partir de ese momento se llevan a cabo las visitas de control de la calidad en las que, una vez iniciada la inclusión y el tratamiento de los pacientes, comienza la revisión y recogida o liberación de los cuadernos de recogida de datos (dependiendo del formato utilizado, papel o electrónico).

Con la entrada de los datos en las bases a partir del cuaderno de recogida de datos en papel o con la entrada directamente a los modelos de cuaderno de recogida de datos electrónico, se inicia el manejo de los datos en el ensayo clínico. Una vez finalizado el manejo y procesamiento estadístico de los datos se realiza la visita de terminación del ensayo clínico en cada sitio clínico (véase Fig. 22.1).

Visita de inicio

Con la visita de inicio comienza el estudio en el sitio clínico, una vez que se han ultimado todos los detalles. Se realiza al emitirse el autorizo de inicio de ensayo clínico por la agencia reguladora, para los ensayos clínicos en fase 0, I, II y III o sus combinaciones, o luego de notificado el ensayo clínico, para los estudios en fase IV.

Durante la preparación de la visita el monitor debe asegurarse de la disponibilidad de todos los recursos e insumos requeridos, que los convenios o contratos se han firmado por las partes y que se dispone de la evidencia de la competencia del equipo de investigación (*curriculum vitae*) para llevar a cabo el estudio. Se debe coordinar con el investigador y su equipo la fecha de la visita y enviar una comunicación oficial a la institución.

Dentro de los objetivos de la visita de inicio se encuentra verificar que todo el equipo de investigación conozca el protocolo, el cuaderno de recogida de datos, los procedimientos propios del ensayo y comprobar que el centro mantiene las facilidades y los equipos necesarios para realizar el ensayo clínico. Se confirma el cronograma de inclusión de pacientes y se chequea que todos los insumos del estudio están en el sitio clínico y se almacenan correctamente.

En esta visita debe participar todo el equipo de investigación del sitio para garantizar que cada miembro comprenda sus funciones en el ensayo clínico y conozca del inicio del mismo. Se debe desarrollar un plan de entrenamiento por el promotor para el personal no capacitado, previo al inicio del estudio.

Servicio principal

El investigador es el responsable de conducir y supervisar la investigación en el sitio clínico y esta función no puede ser delegada a ningún otro miembro del equipo de investigación.

Luego de verificar que se mantengan las condiciones en los servicios implicados, se entregan los recursos necesarios para el inicio del ensayo clínico: la carpeta del investigador, los registros requeridos, el producto en investigación, copias suficientes de los consentimientos informados, copias del cuaderno de recogida de datos (si es en papel) o se verifica la accesibilidad al mismo si es electrónico, los suministros específicos dependiendo de las características del ensayo clínico, los reactivos de laboratorio solicitados, entre otros aspectos.

Se verifican las condiciones para el archivo, en una ubicación definida, de toda la documentación del ensayo clínico que incluye: las historia clínica y la carpeta del investigador con toda la documentación requerida (última versión aprobada del protocolo firmado y anexos, el manual del producto, copia del consentimiento informado u otra información que se entregará al paciente, los *curriculum vitae* de todo el equipo de investigación firmados y actualizados con evidencias de cursos afines con ensayo clínico), la correspondencia con el Comité de Ética de la Investigación, las aprobaciones y la composición del Comité de Ética de la Investigación, la correspondencia con el promotor, el autorizo de inicio de ensayo clínico emitido por la autoridad reguladora, la aprobación del Ministerio de Salud Pública de Cuba para realizar el ensayo clínico en el sitio, la copia del cuaderno de recogida de datos o de las pantallas (si es electrónico), los valores de referencia del laboratorio, la bibliografía relevante, los registros del estudio para el investigador y los servicios, así como una copia del protocolo o un resumen del mismo para cada uno de los servicios.

Se procede a la firma de los documentos del ensayo clínico que se no hayan firmado como la delegación de funciones, la declaración de confidencialidad, el acuerdo de participación en el ensayo clínico, los listados de firmas autorizadas a emitir recetas y de firmas autorizadas para hacer correcciones a la documentación.

Se verifica que el investigador y el equipo:

- Comprenden el tipo de pacientes que pueden ser incluidos, tienen el potencial de pacientes y pueden cumplir su compromiso de reclutamiento.
- Conocen el procedimiento de aleatorización de los pacientes (por fax, llamada telefónica, correo electrónico, página web, entre otros).

- Dominan el procedimiento para romper el cegamiento y los sobres sellados se conservan en un lugar seguro, pero disponibles las 24 h.
- Están familiarizados con el proceso para obtener el consentimiento informado y se verifica que disponen del formulario aprobado por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente.
- Delega funciones al equipo de trabajo y lo evidencia con la firma del documento de delegación de funciones (válido solo para el investigador principal o responsable en el sitio).
- Cada integrante del equipo de investigación conoce su rol y responsabilidades.
- Los investigadores conocen cómo proceder para la identificación y la notificación de los eventos adversos graves.
- Dominan los pormenores del medicamento en investigación, el uso adecuado, la contabilidad, el mecanismo para hacer nuevas solicitudes y devolver la medicación no utilizada o vencida.
- Se puede realizar sin dificultad la verificación de los documentos fuente.
- Están familiarizados con las reglas para el correcto completamiento de los cuadernos de recogida de datos, los registros del ensayo y el procedimiento para mantener actualizada la carpeta del investigador.
- Las facilidades del centro son reales y operativas: laboratorio, imagenología, ecocardiografía, entre otras, según proceda por las características del ensayo clínico.
- Están disponibles las aprobaciones del Comité de Ética de la Investigación, la agencia reguladora, la aprobación del Ministerio de Salud Pública y el documento que avala el registro del ensayo clínico en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, previo al reclutamiento del primer paciente.

Para asegurar la calidad de las evaluaciones requeridas por protocolo se comprueba la disponibilidad en el servicio del plan anual de calibración y mantenimiento para los equipos, la existencia de evidencia documentada en el servicio del cumplimiento del mismo, así como de las solicitudes adicionales efectuadas por rotura o fallas técnicas.

Se revisa con el investigador su responsabilidad de notificar el inicio del ensayo clínico al Comité de Ética de la Investigación de la institución, así como de emitir informes de la marcha del estudio al Comité de Ética de la Investigación al menos una vez al año, notificar cualquier cambio en el equipo de investigación durante la ejecución del ensayo clínico, entregar copia de las notificaciones de eventos adversos graves y de los reportes expeditos de evento adverso grave inesperado relacionados en los mismos plazos de tiempo que se establecen para la entrega al promotor.

Servicios implicados en el ensayo clínico

En el inicio del ensayo clínico en el sitio se visita cada servicio implicado en el estudio, se revisan las responsabilidades del personal designado para formar parte de la investigación, se entrega la documentación y los recursos necesarios, según las necesidades identificadas en la visita de evaluación inicial.

Debe verificarse en cada servicio la disponibilidad del cronograma de evaluación de los pacientes y que esté definido el recorrido del paciente o la muestra por el servicio, desde que el paciente se registra en el servicio hasta la obtención del resultado, que existen los mecanismos creados que aseguran la conservación del dato primario de los resultados de los exámenes realizados, el completamiento del registro primario o base de datos con los resultados por paciente, la evidencia a través de un registro de la salida de las copias de los resultados, así como el archivo y conservación de la información generada del ensayo clínico en el servicio. Dependiendo del servicio se debe comprobar que estén creadas las condiciones para aspectos específicos, por ejemplo, en el servicio de imagenología la conservación de las imágenes, en el servicio de anatomía patológica la conservación de las láminas y bloques, además de la boleta original.

Para estudios que requieran la conservación de muestras biológicas debe verificarse la disponibilidad del registro de obtención, recepción, conservación y traslado de muestras biológicas (según procede), que se mantengan las condiciones para conservar las muestras biológicas, con control de temperatura del equipo de refrigeración según requerimiento del promotor (generalmente de –20 °C o –80 °C), con registro de control de temperatura diario de las muestras.

Para asegurar la calidad de las determinaciones realizadas como parte del estudio se verifica que se mantenga en el servicio el plan anual de calibración y mantenimiento para los equipos, con evidencia documentada en el servicio del cumplimiento del mismo, así como de solicitudes adicionales efectuadas por rotura o fallas técnicas, con evidencias de la condición de "apto para su uso" a través del sello correspondiente o en documento que avale esta condición.

Servicio de farmacia

En presencia del investigador se aseguran las condiciones adecuadas con el personal responsable por farmacia para la recepción y verificación del producto en in-

vestigación al llegar al sitio clínico o se hace la entrega al momento de la visita dependiendo de lo que esté establecido con el promotor.

Como en el resto de los servicios se revisan las responsabilidades del personal de farmacia que forma parte del equipo de investigación y se enfatiza en el completamiento de la documentación según los aspectos referidos en la visita de evaluación inicial, así como en la disponibilidad de un cronograma por paciente.

Para el producto en investigación que necesite conservarse en refrigeración se comprueba si se mantienen las condiciones adecuadas para su conservación, con disponibilidad de un refrigerador con control de temperatura validado. Debe estar disponible la copia del certificado de calibración del termómetro en uso. Se asegura que el acceso al producto en investigación es limitado a personal autorizado y que se conserva bajo doble cerradura.

Se comprueban que se mantengan las condiciones para asegurar la custodia del producto en investigación y llevar a cabo su dispensación de acuerdo con el esquema de tratamiento. Se debe definir el responsable de esa dispensación o la entrega al paciente (dependiendo de la vía y lugar de administración del producto). Además, se ratifica la rutina de solicitud del producto en investigación al promotor o centro coordinador para garantizar la continuidad del tratamiento de los pacientes incluidos, el procedimiento de apertura de codificación en ensayo clínico a ciegas, el control del vencimiento del producto en investigación, los mecanismos para la devolución al promotor del producto en investigación vencido o no utilizado, frascos o ampolletas rotos, frascos o envases vacíos (dependiendo de lo acordado), el mecanismo para la destrucción de producto en investigación vencido o no utilizado y frascos vacíos (según proceda por acuerdo con el promotor o según especificaciones del protocolo o en los procedimientos normalizados de trabajo).

Para el producto en investigación que requiera conservación con condiciones especiales de temperatura se comprueba que se domina el procedimiento a seguir para la reposición del producto en investigación en caso de ruptura de la cadena de frío.

Sitio de administración del producto en investigación (de estar definido por protocolo)

La seguridad del paciente es el aspecto más importante dentro de cualquier investigación, es por ello que deben tomarse todas las medidas que lo garanticen. El personal que esté vinculado con la preparación y administración del producto en investigación debe haber recibido entrenamiento para ello, según las características del producto, siempre, previo al inicio del ensayo clínico. Se verifica durante la visita de inicio si este personal conoce: sus responsabilidades relacionadas con la administración del producto en investigación según su cronograma, el archivado de las indicaciones médicas en la historia clínica, la metodología para la toma de signos vitales y si está en lugar visible para el personal de enfermería, los procedimientos para la preparación y administración del producto en investigación.

El personal de enfermería debe ser entrenado en el completamiento del registro de la administración del producto en investigación, de la anotación en la historia clínica del paciente, de los eventos adversos relacionados o no con la administración este o con otros tratamientos asociados que reciba el paciente (quimioterapia, radioterapia, tratamiento de soporte, entre otros).

Es imprescindible que en el sitio de administración y en el momento de esta se cuente con un carro de paro equipado con los dispositivos y medicamentos que corresponden y que el mismo disponga de la documentación relacionada: procedimientos normalizados de trabajo para su uso y para los procedimientos que pueden llevar a cabo, registro de uso y reposición, registro de chequeo y limpieza, listado de medicamentos y control de su uso, vencimiento y reposición.

Se verifica igualmente que los equipos de medición que se usen para las evaluaciones del ensayo clínico estén aptos para su funcionamiento con el sello correspondiente o evidencia en un registro de incidencia de esta condición, así como la disponibilidad del plan anual de calibración y mantenimiento para estos equipos, con evidencia documentada del cumplimiento del mismo, así como de solicitudes adicionales efectuadas por rotura o fallas técnicas.

Archivo

La documentación del estudio tiene que ser archivada en condiciones seguras durante la ejecución del ensayo clínico y una vez finalizado este, por lo que desde la visita de inicio debe quedar establecido donde se conservará la documentación en cada etapa del ensayo clínico. Debe verificarse que esté definido: el recorrido de la historia clínica hasta el servicio de archivo una vez inscrito el paciente, la creación y completamiento de un registro de movimiento de las historias clínicas, la confección de un listado con el personal autorizado a acceder a las historias clínicas por el ensayo clínico. Además, debe estar garantizado el archivo diferenciado de las historias clínicas de los pacientes en el estudio, la identificación de estas según el ensayo clínico a que corresponden, las condiciones adecuadas para el archivo en estantes con espacio suficiente y adecuada

seguridad. Todo el personal de archivo involucrado en la investigación debe conocer los requerimientos para la conservación de la documentación del ensayo clínico.

¿Qué hace el monitor al finalizar la visita al sitio?

El monitor al finalizar la visita de inicio al sitio clínico confecciona un informe de la misma donde registra los datos relevantes recogidos durante esta, documenta todos los detalles verificados y las acciones a tomar siguiendo los procedimientos del promotor. Se recomienda dejar constancia al investigador de los temas pendientes y las acciones necesarias para solucionarlos y archivar el informe con toda la información referente a la visita en la carpeta de conducción del ensayo clínico.

Visita de control de la calidad

Se inicia el monitoreo durante la ejecución del ensayo clínico. La primera visita de control de la calidad al sitio clínico debe realizarse lo antes posible después de incluido el primer paciente, para identificar tempranamente virtuales problemas.

La frecuencia de las visitas de monitoreo dependerá de las características propias del ensayo clínico y del plan de monitoreo previsto. Puede ser mensual, quincenal, cada cuatro a ocho semanas y deben realizarse aunque no existan pacientes incluidos para verificar el estado del medicamento, mantener motivado al equipo de investigación, identificar posibles problemas y sugerir soluciones.

Cada visita al sitio clínico debe ser previamente coordinada con el equipo de investigación, en aras de planificar las actividades a realizar en la misma. El monitor debe prepararse para ejecutar la visita de forma satisfactoria, por ejemplo, revisar los documentos del ensayo para asegurarse que domina el protocolo y sus procedimientos, revisar el informe de la visita anterior para dar seguimiento a los temas pendientes, asegurar la disponibilidad de todos los documentos impresos y materiales solicitados por el investigador y su equipo.

El alcance de la visita de control de la calidad en el sitio clínico dependerá de las características del protocolo de investigación de cada ensayo clínico y puede abarcar la revisión de los servicios de laboratorio clínico, imagenología, farmacia, sitio de administración de producto en investigación (si la administración ocurre en el sitio), salas, consultas, servicio que corresponda, anatomía patológica, archivo, entre otros.

El tiempo requerido para completar una visita de monitoreo depende del número de pacientes incluidos en el centro, la complejidad del estudio, la experiencia y pericia tanto del equipo de investigación como del monitor, entre otros factores. Pueden ser necesarias visitas intermedias para solucionar discrepancias en el cuaderno de recogida de datos o para discutir algún procedimiento.

Servicio principal

Con el investigador responsable por el servicio principal se deben verificar, en primer lugar, los temas pendientes del contacto anterior, de modo que se pueda determinar el momento del día para trabajar cada uno de ellos.

En relación con la evaluación de pacientes para el ensayo clínico se comprueban los pacientes evaluados en función de quienes han resultado no incluidos, atendiendo a las causas para ello y cuantos incluidos. Se verifica si la inclusión de los pacientes fue correcta, si el número de pacientes con que cuenta el investigador continúa siendo adecuado para las necesidades de inclusión del ensayo clínico y se comprueba la actualización de la lista de pacientes del estudio.

Se chequea el seguimiento de los pacientes atendiendo al momento del ensayo en que está el mismo y las evaluaciones realizadas. Se verifica la fecha de inicio de tratamiento y el estado actual: en tratamiento, en seguimiento, si el paciente finalizó el estudio o si en cambio resultó en interrupción del tratamiento o seguimiento, por alguna de las causas definidas en el protocolo.

Como parte de la verificación de los aspectos éticos relacionados con la conducción del ensayo clínico se verifica que el investigador mantiene informado al Comité de Ética de la Investigación acerca de la marcha del estudio y de los cambios ocurridos durante la conducción y se revisa que el proceso de obtención del consentimiento informado ha sido debidamente cumplimentado y que fue firmado el documento aprobado por el Comité de Ética de la Investigación por los implicados en el proceso de obtención (paciente, representante legal, testigo e investigador, según corresponda). Cuando ocurren modificaciones al protocolo que implican cambios en la información al paciente debe archivarse en la carpeta del investigador la evidencia de que los pacientes incluidos fueron informados de los cambios y que mantienen su consentimiento de participación en el estudio.

En la revisión de la carpeta del investigador se debe tener en cuenta la actualización con toda la información importante del estudio y la disponibilidad de la documentación: protocolo, cuaderno de recogida de datos, aprobaciones, correspondencia, entre otros. Durante la conducción del estudio se deben tener actualizaciones de los *curriculum vitae* del equipo de investigación, los valores normales de laboratorio, las certificaciones de los servicios implicados para llevar a cabo las evaluaciones previstas en el

protocolo, el listado de investigadores y los miembros del Comité de Ética de la Investigación, entre otros aspectos que resulten de interés.

En la verificación de la información se revisa el completamiento adecuado de los datos de cada paciente en el cuaderno de recogida de datos, la exactitud de estos, que las correcciones realizadas sean de acuerdo con las reglas definidas y que los datos sean verificables con los documentos originales. Cualquier discrepancia detectada debe ser documentada y las correcciones solo pueden ser realizadas por las personas autorizadas.

Se verifica el estado de la recolección o liberación de modelos del cuaderno de recogida de datos, según el cronograma de evaluaciones establecido para el paciente de modo que se encuentre actualizado.

En caso de presentarse eventos adversos, constatar que la incidencia de los mismos sea según lo esperado por la información previa disponible del producto en investigación y que su descripción sea detallada en la historia clínica de cada paciente. Si han ocurrido eventos adversos serios se verificará que la notificación de los mismos se hizo de acuerdo con las regulaciones vigentes y que toda la información se detalla en la historia clínica y se recoge en el cuaderno de recogida de datos, así como que la comunicación, tanto al Comité de Ética de la Investigación como al promotor, se realice en los plazos de tiempo establecidos. En el caso de Cuba según se define en la Regulación No. 45/2007 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

Servicios a visitar de forma general

En cada servicio se debe verificar que se mantienen las condiciones de trabajo, la disponibilidad de los recursos humanos para llevar a cabo las evaluaciones y actividades del ensayo clínico, así como la disponibilidad de los insumos hospitalarios y otros recursos requeridos. Se comprueba la adherencia a los procedimientos normalizados de trabajo establecidos y al protocolo de investigación, y las evidencias de calibración o mantenimiento de los equipos en uso.

Se revisa la disponibilidad de la documentación del ensayo clínico en cada servicio, que comprende un resumen o copia del protocolo, el listado de pacientes incluidos, el registro de entrada y salida de información, la conservación de la documentación e información del servicio correspondiente con el ensayo clínico. Se comprueba la calidad del informe de resultados, el registro de salida de una copia del informe de resultado emitido y el archivo de una copia del informe impreso o base de datos con los resultados por paciente.

Por su importancia para garantizar la calidad durante la ejecución de un ensayo clínico se hacen comentarios adicionales a tener en cuenta durante el monitoreo al sitio de administración del producto de investigación y al servicio de farmacia.

Sitio de administración del producto en investigación

La revisión del sitio de administración del producto en investigación (de estar definido por protocolo), siempre que ocurra en el sitio clínico, es vital durante el monitoreo y aporta elementos importantes en relación con el cumplimiento del esquema de tratamiento, la seguridad del paciente durante la administración del mismo, así como de la información de seguridad. Permite dar continuidad a la trazabilidad del uso del producto en investigación, dado que en este servicio quedan las evidencias del cumplimiento del tratamiento, además, en la historia clínica del paciente.

Al igual que en el resto de los servicios se verifica que se mantengan las condiciones de trabajo, la disponibilidad de los recursos humanos y los insumos hospitalarios o recursos requeridos para la ejecución del ensayo clínico, el archivo de un listado con los pacientes incluidos, la adherencia a los procedimientos normalizados de trabajo y al protocolo del estudio.

Se constata que el personal de enfermería cuente con un instructivo para la administración del producto en investigación, así como con los procedimientos para el uso y manejo del carro de paro. Se verifica que el personal responsable de la administración del producto en investigación deja constancia del cumplimiento del esquema de tratamiento y registra los eventos adversos que se presenten durante el tratamiento en la historia clínica de cada paciente.

Servicio de farmacia

Se verifican las condiciones de almacenamiento del producto en investigación en farmacia según las recomendaciones del promotor para temperatura, humedad, exposición a la luz, entre otras, las que son relevantes para garantizar la calidad de la investigación. Se chequea que se adopten las medidas necesarias para garantizar que el acceso al producto en investigación es limitado al personal autorizado.

Durante todo el tiempo que dure el ensayo clínico es importante verificar el estado de la información en la etiqueta del producto en investigación, así como la conservación de las propiedades del mismo (la fecha de vencimiento, la coloración, la textura y la apariencia física). Un riguroso control del producto debe llevarse en el sitio a través de las tarjetas de entrada y salida, el registro de dispensación por paciente, manteniéndose actualizada la carpeta del farmacéutico. La documentación a conservar en el servicio comprende un resumen o copia del protocolo,

las indicaciones médicas (recetas) por paciente, el listado de firmas autorizadas a prescribir el producto en investigación, así como el registro de los inventarios realizados.

¿Qué hace el monitor al finalizar la visita al sitio?

Luego de finalizada la visita de control de la calidad al sitio se informa además al investigador principal o responsable por el sitio, de las principales deficiencias detectadas y se acuerdan acciones para su posible solución y las medidas a adoptar para prevenir que se repitan.

El monitor hace un informe de la visita para entregar al promotor. En el mismo se registran los datos relevantes recogidos durante la visita, se actualizan las preguntas claves y se deja evidencia de las acciones propuestas para la solución de los problemas detectados, así como para su prevención.

Capítulo 24. Monitoreo y manejo de los eventos adversos

Yisel Ávila Albuerne

La evaluación de la seguridad del producto en investigación está contemplada como uno de los objetivos en todo protocolo de ensayo clínico, independientemente del tipo de producto en investigación o la fase de desarrollo del mismo. Se deben definir durante la confección del protocolo, las variables que responden a dicho objetivo y las escalas o algoritmos que deben ser seguidos para la caracterización de los eventos adversos serios, así como el momento para iniciar y finalizar la recogida de la información de seguridad.

Es responsabilidad del promotor suministrar al equipo de investigación toda la información de seguridad disponible sobre el producto en investigación, su posible mecanismo de acción, los eventos adversos esperados, así como la intensidad con que suelen presentarse los mismos de modo que el equipo de investigación tenga los elementos necesarios para diferenciar cuando se encuentra ante un evento adverso o cuando ante una posible reacción adversa.

El equipo de investigación debe ser entrenado antes del inicio del ensayo clínico en cómo manejar la información relacionada con los eventos adversos, qué información debe ser registrada en la historia clínica de cada paciente, cómo clasificar los eventos adversos que se presenten, así como en la conducta a seguir ante un evento adverso grave que requiera otros procedimientos desde el punto de vista regulatorio como la notificación y el reporte, dependiendo de la gravedad y causalidad del evento presentado.

Es importante contar, desde la etapa de planificación de un ensayo clínico, con el manual del investigador y disponer, en el servicio en que se administre el producto en investigación, de un carro de paro, de personal de enfermería preparado en su control y manipulación, y de personal médico entrenado en técnicas de reanimación cardiopulmonar.

Es común intercambiar las acciones de registrar y reportar cuando se hace referencia a la información de los eventos adversos en un ensayo clínico, sin embargo, implican procedimientos diferentes.

Registrar se corresponde con la recolección y descripción de toda la información de los eventos adversos serios que se presenten durante la participación de un paciente en un ensayo clínico, referidos por este último o detectados por alguno de los miembros del equipo de investigación. Esta información se registra en la historia clínica del paciente y en el cuaderno de recogida de datos.

Notificar es la acción y el efecto de informar, dar aviso, hacer saber de forma inmediata y rápida los eventos adversos graves procedentes de una investigación clínica en curso autorizada por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Se completa la información de notificación en el modelo correspondiente creado con este fin, además de registrar la información en la historia clínica y el cuaderno de recogida de datos.

Mientras que reportar es la acción mediante la cual el promotor entrega a la autoridad reguladora una información detallada de los eventos adversos graves inesperados procedentes de la investigación clínica en curso, el cual no tiene que realizarse de forma inmediata, y donde debe existir relación de causalidad con el producto en investigación. Se registra en la historia clínica y el cuaderno de recogida de datos se realiza previamente el proceso de notificación y se completa el modelo de reporte expedito.

Toda información de un evento adverso se debe registrar en la historia clínica, documento primario del ensayo clínico, de forma tal que se puedan transcribir al modelo correspondiente del cuaderno de recogida de datos, los datos de las variables de seguridad. Los eventos adversos se deben caracterizar de acuerdo con su conocimiento anterior, la severidad, la intensidad y la relación de causalidad, y considerar para ello escalas y algoritmos reconocidos internacionalmente.

Un evento adverso se puede clasificar, según el conocimiento anterior en:

– Esperado: cuando se trata de un evento adverso que es consistente con la información disponible hasta el momento sobre el producto en investigación.
– Inesperado: cuando el evento adverso no se ha descrito con anterioridad o se trata de una reacción adversa descrita con anterioridad en la literatura, disponible en el manual del investigador, prospecto o ficha técnica, pero que se presenta con un aumento en la frecuencia, severidad o intensidad, que es inconsistente con la información disponible hasta ese momento.

En cuanto a la severidad o gravedad, de acuerdo a la Regulación No. 45/2007 "Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos" del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, un evento adverso se puede clasificar en:

– Grave o serio, cuando:
    • Provoca la muerte del paciente.
    • Amenaza la vida del paciente.
    • Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente.
    • Provoca una incapacidad/invalidez significativa o persistente.
    • Provoca un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.
– No grave o no serio.

Según la intensidad un evento adverso se puede clasificar en:

- Leve: cuando es un evento adverso que el paciente tolera bien, causa mínimas molestias y no interfiere con las actividades cotidianas.
- Moderado: el evento adverso no es lo suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas,
- Severo: un evento adverso que impide las actividades cotidianas.

Es importante en el manejo de la información de seguridad tener presente que el término "serio o grave" está basado en el resultado o acción tomada en relación con el paciente a causa del evento, criterio usualmente asociado con eventos que implican una amenaza para la vida o el funcionamiento de su organismo. La seriedad (no severidad) sirve de guía para la definición de las obligaciones regulatorias relacionadas con el reporte de eventos adversos. En cambio, severidad está en concordancia con la intensidad con que se presenta el evento adverso.

Para establecer la relación de causalidad, existen diferentes algoritmos. El de la Organización Mundial de la Salud que refiere la Regulación 45/2007 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, establece estas categorías:

- Muy probable/seguro: es un evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por la enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- Probable: es un evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento y que es improbable que sea explicado por la enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- Posible: es un evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por la enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- Improbable: es un evento clínico con una relación temporal que hace improbable una relación con el medicamento y que puede ser creíble que sea explicado por la enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- No relacionado: es un evento clínico con una relación temporal con el medicamento que es incompatible con una asociación causal y que puede ser explicado por una enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
- No evaluable /no clasificable: es un evento clínico con información insuficiente para evaluarle.

En el protocolo de investigación de un ensayo clínico se pueden definir, además, otras variables de interés para describir con mayor detalle la información relacionada con los eventos adversos. Puede considerase, por ejemplo: la localización del evento adverso (según el sistema de órgano con que se relacione el evento adverso), el momento de aparición (inmediato o tardío), la duración (en minutos, horas, días, entre otros), el resultado del manejo del evento adverso (recuperado, persiste, secuelas, entre otros) y la actitud respecto al tratamiento con el producto en investigación (sin cambios, reducción de dosis, interrupción temporal o definitiva). Para cada una de estas variables se pueden definir categorías de respuesta diferentes de acuerdo con el interés de la investigación. Por ejemplo, en el protocolo de investigación de un ensayo clínico con un producto a evaluar en pacientes con cáncer, para la descripción de intensidad del evento adverso se recomienda utilizar la versión vigente de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Estos criterios facilitan la identificación de los eventos adversos por sistema relacionado y en dependencia de los síntomas asociados, por la necesidad y el tipo de intervención médica. De esta forma se clasifica el evento según intensidad. En cambio, en un ensayo clínico en alergología se sugiere el uso de la clasificación de la Asociación Mundial de Alergia (WAO).

Según la Regulación No. 45/2007 ante la aparición de un evento adverso serio, independientemente de la relación de causalidad con el producto en investigación, el investigador clínico debe comunicar en las primeras 24 h de conocido el evento al Comité de Ética de la Investigación del sitio clínico y al centro promotor, el cual dispone de 72 h para notificar el evento adverso al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Tabla 24.1, Fig. 24.1).

Tabla 24.1. Manejo de la información de seguridad en el ensayo clínico

Acontecimiento	Registro	Notificación	Reporte expedito
Evento adverso	X		
Evento adverso grave	X	X (inmediata)	
Evento adverso grave inesperado	X	X (inmediata)	
Evento adverso grave inesperado con relación causal	X	X (inmediata 24 h de conocido)	X

En caso de un evento adverso serio e inesperado, con relación de causalidad con el producto en investigación, el investigador clínico responsable debe completar, además, el reporte expedito que el centro promotor debe entregar al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos a los siete días, si el evento resulta

fatal o amenaza la vida del paciente o a los 15 días en las situaciones restantes. El investigador, en los mismos plazos de tiempo, debe entregar también una copia del reporte expedito al Comité de Ética de la Investigación (Tabla 24.2, Fig. 24.1).

Tabla 24.2. Plazos de tiempo para la entrega del reporte expedito en un ensayo clínico

Evento adverso grave inesperado	Plazo (día calendario)
Muerte	7
Amenaza la vida	7
Hospitalización	15
Invalidez/incapacidad	15
Anomalía congénita/defecto de nacimiento	15

Si en el momento del reporte aún no se dispone de toda la información se debe entregar un reporte adicional en un plazo no mayor de 30 días. En caso de fallecimiento del paciente, el investigador debe proporcionar cualquier otra información adicional que soliciten estas instancias, por ejemplo: informe médico de egreso hospitalario en caso de haber procedido, certificado de defunción e informe de autopsia.

El promotor también es responsable de entregar actualizaciones e informes periódicos de seguridad a la agencia regulatoria.

Es frecuente que en los ensayos clínicos exista un subregistro de los eventos adversos. Dentro de las principales causas que influyen se encuentran investigadores clínicos con conocimiento insuficiente sobre cómo llevar a cabo el registro, la notificación y el reporte de los eventos

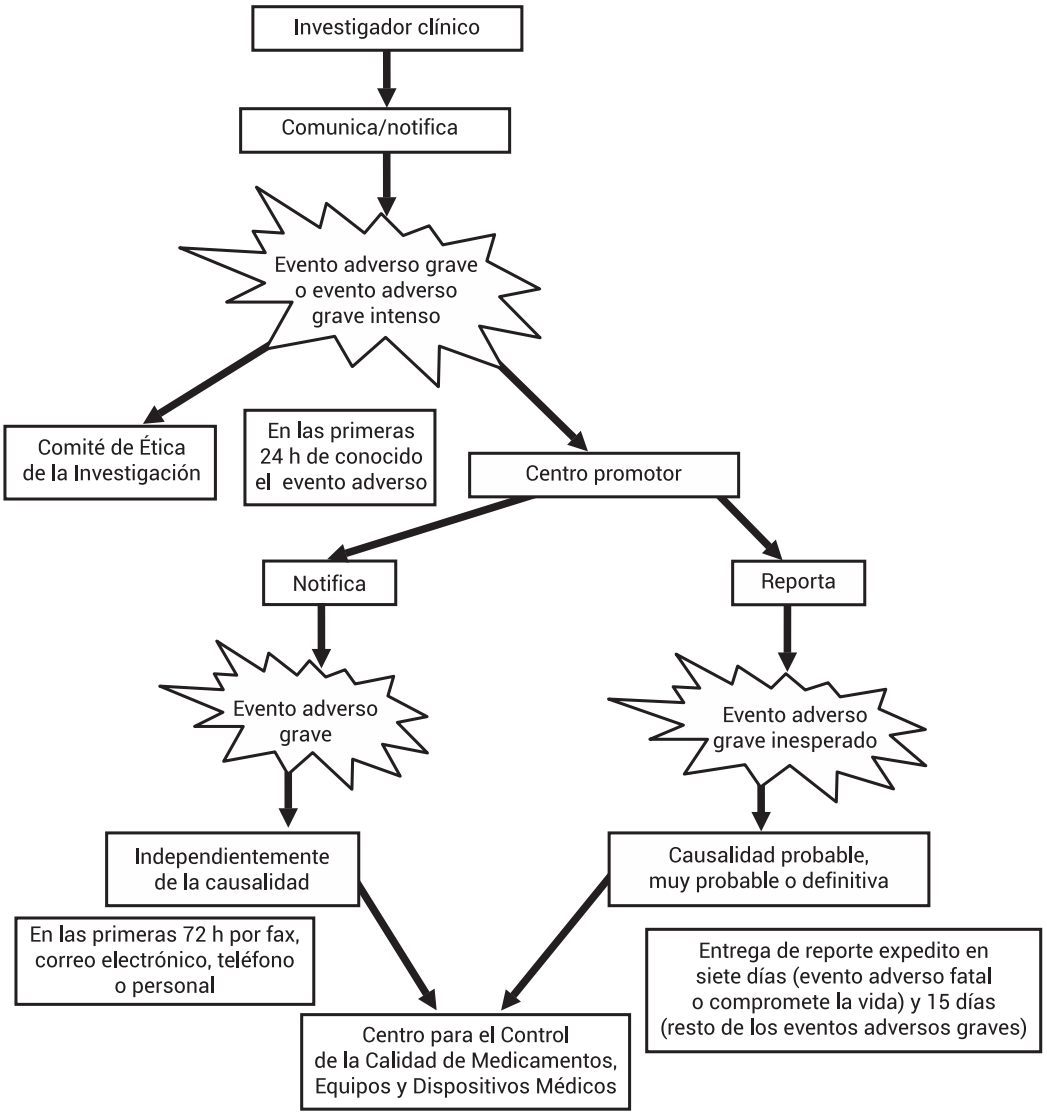


Fig. 24.1. Procedimiento a seguir ante eventos adversos graves en el ensayo clínico.

adversos, la evolución insuficiente de las historias clínicas o la demora en la evolución de las mismas. En otros casos no se consideran eventos adversos los que son propios de la enfermedad o las recidivas de otras enfermedades existentes al momento de la inclusión, no se registran como eventos adversos las alteraciones en los exámenes de laboratorio o se presentan eventos adversos serios enmascarados dentro de otro evento.

Durante la conducción del ensayo clínico, en las visitas de monitoreo al sitio, las principales fuentes para identificar la presencia de eventos adversos son las evoluciones médicas y del personal de enfermería en las historias clínicas, las indicaciones médicas, los resultados de los exámenes de laboratorio, el comentario médico sobre el examen físico y el interrogatorio que se realiza al paciente o provenientes de las pruebas de diagnóstico o de evaluación que se realizan al paciente.

Asociado al manejo de los eventos adversos en un ensayo clínico se abordan algunos puntos críticos a los cuales resulta importante prestar especial interés. Por ejemplo, la apertura correcta del sobre sellado en ensayos cegados, la cual solo debe ocurrir cuando el manejo del evento adverso depende del conocimiento por parte del investigador del tratamiento que estaba recibiendo el paciente. En caso de ser necesario la apertura del cegamiento para un paciente en particular, deben tomarse todas las medidas para preservar el ciego del ensayo clínico y el procedimiento debe ser documentado adecuadamente

Otro aspecto que resulta crítico durante el manejo de los eventos adversos graves, relacionados o no con el producto en investigación, es el acto de informar por el investigador en los plazos de tiempo establecidos, al Comité de Ética de la Investigación del sitio clínico (o centralizado en caso de existir) y al centro promotor, y de este último al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

Es responsabilidad del promotor actualizar a los investigadores clínicos con la información respecto a los nuevos eventos adversos graves inesperados relacionados que se detecten en el curso de la investigación y que puedan constituir hallazgos de seguridad significativos. Del mismo modo es responsabilidad del investigador informar a los pacientes potenciales e incluidos sobre los nuevos eventos adversos detectados, que puedan implicar un cambio en su decisión de formar o continuar formando parte del ensayo clínico.

La evaluación de seguridad de un medicamento es un proceso infinito en el tiempo, nunca finaliza. La aprobación de un nuevo medicamento por una agencia reguladora no significa que se conozca su perfil de seguridad. Hasta ese momento se ha evaluado una pequeña muestra de pacientes, durante un corto periodo de tiempo, bajo criterios controlados, por tanto, con generalización limitada a población abierta.

Capítulo 25. Cierre del ensayo clínico y visita de terminación

Ivis Cristina Mendoza Hernández

Visita de terminación

La visita de terminación pone fin a la ejecución del ensayo clínico en el sitio clínico. Se realiza cuando finaliza el tratamiento y seguimiento de todos los pacientes, se solucionaron todas las discrepancias y se recogieron o liberaron todos los modelos de cuaderno de recogida de datos. También puede realizarse la visita de terminación a un sitio tempranamente por ineficiencia del sitio, cuando aún el ensayo clínico se continúa ejecutando en el resto de los sitios.

En cualquiera de los casos descritos, el cierre del estudio en el sitio clínico debe coordinarse con el investigador y el resto del equipo y comunicarse oficialmente a la dirección de la institución a través de carta. En la visita de terminación se revisa el estado de la carpeta el investigador. Se comprueba el archivo de los consentimientos informados firmados y fechados de todos los pacientes, el manual del producto y las actualizaciones de seguridad, la copia del protocolo firmado y sus modificaciones (en caso que se hayan realizado), las aprobaciones del Comité de Ética de la Investigación, los contratos o convenios, los compromisos de confidencialidad firmados por las partes, la copia de los *curriculum vitae* del equipo de investigación con sus actualizaciones, la copia del informe de la visita de inicio, del cuaderno de recogida de datos de todos los pacientes si el formato utilizado fue en papel o la salva electrónica de los datos si el cuaderno de recogida de datos utilizado estuvo en formato electrónico, copia de las notificaciones de eventos adversos graves y reportes de eventos adversos graves inesperados que se hayan presentado y el listado de pacientes incluidos. Se verifica la actualización de la documentación relacionada con la contabilidad final de la medicación del estudio, la documentación de la devolución del producto en investigación no utilizado y de la destrucción de los envases vacíos.

Del resto de la documentación del ensayo clínico se verifican las condiciones para la conservación de las historias clínicas, y en el resto de los servicios el archivo de los registros, los documentos primarios, la copia de las imágenes y los exámenes realizados a los pacientes, según las características y evaluaciones realizadas en cada servicio.

Se revisa con el investigador su responsabilidad de informar al Comité de Ética de la Investigación del fin del estudio y de los resultados del mismo, así como de conservar toda la documentación relacionada con el ensayo clínico al menos durante 15 años después de la última aprobación del medicamento.

El investigador debe respetar la política de publicación de datos firmada con el promotor, previo al inicio del ensayo clínico.

Durante la visita de terminación se revisa con el investigador la posibilidad de realización de auditorías o inspecciones al sitio luego del cierre del estudio, la responsabilidad del trabajo en el informe final de los resultados, la participación en el taller de discusión de los resultados finales y las obligaciones legales con la investigación.

En cuanto al archivo de la documentación se debe definir un lugar de archivo seguro que reúna las condiciones necesarias, el tiempo de archivo, así como el responsable de la custodia de la documentación. Se deben tomar todas las medidas para evitar la pérdida de información con el paso del tiempo. Cualquier cambio de la persona responsable de la custodia y conservación de la documentación, luego del cierre del estudio en el sitio, debe ser comunicado al promotor. Una vez transcurrido el tiempo acordado con el promotor para la conservación de la documentación en el sitio clínico el investigador debe comunicar al promotor la decisión de la destrucción de la misma, previo a seguir cualquier conducta en este sentido. La destrucción de la documentación debe quedar documentada.

El monitor completa el informe de la visita y notifica el cierre del centro al coordinador del estudio y al promotor.

Capítulo 26. La auditoría y la inspección en el ensayo clínico

Sandra Álvarez Guerra

Garantizar la calidad durante el proceso de investigación-desarrollo de un fármaco es vital para que la sociedad disponga de medicamentos seguros y eficaces.

El aseguramiento de la calidad reduce el tiempo y el costo del programa de desarrollo de los medicamentos, garantiza la validez, la exactitud y la veracidad de los datos generados en los ensayos clínicos y asegura la aceptación de los resultados por las autoridades reguladoras.

Dentro de las herramientas para garantizar la calidad de un ensayo clínico, además del monitoreo, se encuentran la auditoría y la inspección.

Las visitas de monitoreo son de suma importancia ya que permiten detectar y documentar apropiadamente gran parte de las deficiencias en que se incurre durante la conducción del ensayo clínico, esto hace que los hallazgos detectados en las auditarías e inspecciones sean de menor gravedad debido a las acciones tomadas por los equipos de monitoreo.

Auditoría

La auditoría consiste en un examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con el ensayo clínico, para determinar si estas fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados y comunicados correctamente de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico, los procedimientos normalizados de trabajo, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes.

Las auditorías pueden ser externas, realizadas por un tercero, o internas, realizadas por el personal de la misma organización, pero independiente del proceso auditado. En ellas deben realizarse estas acciones: revisar, confirmar, verificar y evaluar.

Se pueden realizar auditorías a cualquiera de las partes implicadas en el ensayo clínico. Al sitio clínico donde se lleva a cabo el ensayo, al promotor o a al centro de investigación por contrato que participa, a la documentación del ensayo, al manejo de los datos, al procesamiento estadístico, a la terminación del ensayo u otros.

Según se establece en las Buenas Prácticas Clínicas, el promotor debe implementar un sistema de gestión de la calidad que abarque todo el ciclo de vida del ensayo clínico, desde su diseño hasta su informe y archivo definitivo, siempre manteniendo la atención priorizada en la protección de los pacientes y la fiabilidad de los resultados. Por eso se debe garantizar que las auditorías se realicen de acuerdo con los procedimientos escritos, estableciendo la frecuencia adecuada para su realización, garantizando un equipo de auditores bien formados, preparados y con experiencia, así como la forma y contenido de los informes derivados de la auditoría.

El equipo auditor está formado por un número variable de personas, dependiendo de las características de la auditoría. Si son varios los auditores, puede nombrarse a uno de ellos como auditor líder. Los auditores deben ser éticos, responsables, no ser fácilmente influenciables, no negligentes y no creer en todo lo que se les dice.

El auditor líder es quien organiza, dirige e informa los resultados de la auditoría. Constituye un requisito imprescindible que el personal auditor no ejerza responsabilidad directa sobre el área auditada.

En el caso de Cuba, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos realiza auditorías a los ensayos que conduce. Cuenta con un Departamento de Gestión de la Calidad, que realiza auditorías a la documentación que se genera (auditorías a la documentación de la carpeta de conducción), al sitio clínico donde se ejecuta el ensayo (instituciones de salud), al manejo de los datos y al procesamiento estadístico.

Del mismo modo que sucede con el monitoreo, las auditorías no implican ensayo clínico libres de errores. Tienen como objetivo garantizar que se realicen dentro de límites aceptables desde el punto de vista ético, científico, clínico, regulatorio y estadístico.

La auditoría comprende varias etapas que van desde el inicio y preparación, la ejecución, la terminación y el seguimiento de las acciones correctivas.

Durante el inicio y preparación de la auditoría se definen los objetivos, el alcance, los criterios, se determina la factibilidad de la misma y se designa el equipo auditor el cual debe prepararse para la auditoría.

La preparación consiste en un estudio minucioso de los materiales suministrados por el área auditada. A partir de esta información, los requisitos regulatorios aplicables al ensayo, el protocolo de la investigación, los procedimientos relacionados, los puntos críticos y la identificación de los riesgos, el auditor líder prepara una lista de verificación con los aspectos a revisar. Esta lista constituye una guía para el trabajo, permite una mejor organización, garantiza que se evalúen todos los aspectos y hace más ágil la actividad. Se confecciona el plan de auditoría, donde se declara: la fecha de la auditoría, el área a auditar, el equipo auditor y el desglose detallado y cronológico de las actividades.

El plan se entrega al auditado con anterioridad, para que conozca los aspectos a revisar y garantizar que esté disponible el personal relacionado y la documentación.

La ejecución de la auditoría comienza con una reunión de apertura donde deben participar los auditados y su jefe. En esta reunión se explica el objetivo de la actividad, se revisa el programa de actividades y se esclarece cualquier duda.

La ejecución de la auditoría se desarrolla utilizando técnicas como la observación, la entrevista y la revisión de documentos. Dentro de los elementos a verificar se encuentran: el correcto cumplimiento del protocolo y de los procedimientos normalizados de trabajo. Se comprueba que la información se registra adecuadamente. Se verifica la validez y concordancia de los datos a través de comparación con la información primaria (trazabilidad). Se comprueba la existencia y calidad de los documentos esenciales requeridos. Se verifican los aspectos éticos (consentimiento informado, protección de la identidad de los pacientes y revisión por el Comité de Ética de la Investigación). El correcto almacenamiento, conservación y control del producto en investigación y demás recursos suministrados para el desarrollo del estudio. El dominio y cumplimiento de los requerimientos para la conservación de la documentación del ensayo, entre otros.

Se registran las evidencias posibles derivadas de las entrevistas, el examen de los documentos, la observación de las actividades desarrolladas y las situaciones en las áreas implicadas. Cada desviación o no conformidad que se detecte se investiga en profundidad durante la auditoría. Es importante destacar que el auditor debe sustentar cada no conformidad con una evidencia objetiva. Nunca debe emitir un criterio sustentado por un supuesto.

Algunos de los hallazgos más frecuentes detectados en auditorías se relacionan con la no adherencia al protocolo, ausencia de datos fuente, desviaciones relacionadas con el proceso de consentimiento informado, no trazabilidad de los datos, cuadernos de recogida de datos incompletos y problemas relacionados con el archivo de los documentos esenciales.

En la etapa de terminación de la auditoría se confecciona un informe con los resultados. Este informe se entrega a los responsables del área auditada conjuntamente con un modelo de "Solicitud de acciones correctivas", para que el auditado proponga las acciones que solucionen las no conformidades detectadas. También se realiza una reunión de clausura con los auditados y jefes respectivos. El objeto de esta reunión es presentar las desviaciones o no conformidades observadas en la auditoría.

El modelo de "Solicitud de acciones correctivas" completado, debe ser entregado al equipo auditor en un plazo no mayor de 30 días. Este es revisado por el auditor líder que da la conformidad con las acciones propuestas.

La etapa de seguimiento de acciones correctivas se realiza a través de una auditoría de seguimiento, que va encaminada a verificar el cumplimiento de las acciones correctivas propuestas. Una vez cumplimentadas se puede dar por cerrada la auditoría.

Inspección

Otra herramienta que asegura la calidad de un ensayo clínico es la inspección, acto mediante el cual una autoridad reguladora realiza una revisión oficial de los documentos, instalaciones y registros relacionados con el ensayo clínico y que pueden estar localizados en el sitio, en las sedes del promotor o del centro de investigación por contrato, así como en otros lugares considerados como apropiados por la autoridad reguladora

El límite entre los términos auditoría e inspección es difuso. La principal diferencia entre una auditoría y una inspección de Buenas Prácticas Clínicas está dada por el carácter legal y puntual de la inspección. En una auditoría se escucha y valida que el modo de trabajar ha sido, es y será correcto, conforme a los requisitos previamente establecidos. Sin embargo, la inspección se realiza por un cuerpo de inspectores, es una acción puntual en la que se observa qué deficiencias existen respecto a la normativa legal vigente.

En Cuba las inspecciones a los ensayos clínicos se realizan por la agencia reguladora, Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Estas inspecciones forman parte del "Programa de vigilancia nacional del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas", que está respaldado por la Regulación 21/2008 "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos".

En cualquier etapa del ensayo clínico se puede realizar una inspección, antes, durante o después de la conducción de un ensayo clínico. También pueden llevarse a cabo inspecciones como parte de la verificación de la aplicación de la autorización de comercialización o como seguimiento al otorgamiento de la autorización para un nuevo medicamento.

Para un ensayo clínico puede ser interés de la agencia reguladora inspeccionar:

- La ejecución del ensayo clínico en el sitio.
- El trabajo del Comité de Ética de la Investigación con el ensayo.
- Las actividades del promotor en el ensayo (procesos vinculados con el producto y documentación generada).
- Las actividades del centro de investigación por contrato en el ensayo.

La inspección consta de las mismas etapas que la auditoría y las actividades en cada una de ellas son similares. En la terminación se emite, además, un certificado con un resumen de los resultados.

Durante una inspección se pueden encontrar no conformidades que se clasifican en menor, mayor o crítica, dependiendo de la repercusión que tenga en la calidad del producto en investigación, la seguridad del paciente y

la credibilidad de los resultados. Según el número de no conformidades críticas o mayores el resultado final de la inspección puede derivar en incumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

A continuación se relacionan los criterios para definir no conformidades y no cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas en las inspecciones, según lo establecido en la Regulación 21/2008:

- No conformidad: incumplimiento de los requerimientos especificados en el protocolo del ensayo clínico o en cualquiera de sus etapas de realización (incluye las etapa de planificación, ejecución o finalizado).
- No conformidad crítica: la que pone en riesgo la calidad del producto en investigación o su administración, la seguridad de los pacientes incluidos en la investigación o la conducción del ensayo clínico de manera que se puedan obtener datos y resultados fraudulentos, falsificados o adulterados, poniendo en riesgo la credibilidad de los resultados obtenidos.
- No conformidad mayor: la que pueda resultar por desviaciones o no adherencia a lo autorizado en el protocolo del ensayo clínico, pero que no ponga en riesgo ni la calidad del producto en investigación ni la seguridad de los pacientes incluidos en la investigación.
- No conformidad menor: la que no clasifica en las anteriores, pero que evidencie un incumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas y otras regulaciones vigentes aplicables.
- No cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas: cuando existan las evidencias suficientes de violación e incumplimiento de lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas o regulaciones vigentes de modo que no se pueda dar credibilidad a los resultado del ensayo clínico o se puso en peligro la vida del paciente involucrado en la investigación (presencia de dos no conformidades críticas o la presencia de cinco o más no conformidades mayores). Puede conducir a la cancelación de un sitio clínico o suspensión de un ensayo clínico.

Pero no siempre el resultado de una inspección es negativo. Se puede dictaminar al final de una inspección el "Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas" (en cuyo caso solo se hacen recomendaciones) o "Cumplimiento parcial de las Buenas prácticas Clínicas", en este último caso la parte inspeccionada cuenta con no más de 45 días para enviar a la agencia reguladora el plan de medidas adoptadas para dar solución a las no conformidades detectadas en la inspección.

Como consecuencia de los resultados negativos en una inspección la decisión de la agencia reguladora puede ser:

- Emitir una recomendación para que los datos del estudio sean rechazados.
- Suspender temporal o definitivamente el estudio.
- Restringir o descalificar al investigador.
- Sancionar al Comité de Ética para la Investigación y al promotor.

Dependiendo del resultado final de una inspección se deben tomar medidas dirigidas a enmendar las no conformidades encontradas.

El personal inspeccionado, una vez culminado el proceso, debe establecer y entregar un plan de acción cuando se detecten no conformidades o se hagan recomendaciones. Es un deber ejecutar las acciones en el tiempo previsto para dar solución a las no conformidades y permitir el seguimiento al cumplimiento de las acciones. Basado en las no conformidades detectadas o las recomendaciones realizadas se debe revisar minuciosamente el resto de la documentación, partiendo de que tanto en la auditoría como en la inspección se revisa solo una muestra de la documentación. Es importante trabajar sistemáticamente de acuerdo con el protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes.

Preparación del equipo de investigación y el sitio para una inspección o auditoría

Después de conocer los elementos principales relacionados con las auditorías e inspecciones cabe la pregunta: ¿Cómo superarlas con éxito?

Entre las recomendaciones generales a seguir es necesaria la preparación y revisión de la documentación del estudio. Esta documentación debe estar ordenada, completa y ser la adecuada. Se debe trabajar en equipo entre las diferentes áreas involucradas durante todo el proceso. El trato a los auditores e inspectores debe ser cordial, proactivo y mostrar profesionalidad. Responder únicamente a las preguntas realizadas y presentar los documentos justificativos cuando se soliciten. Mostrar buena voluntad frente a la confección e implementación de las acciones correctivas.

En casos específicos como son las inspecciones a sitios clínicos se recomienda que el equipo inspeccionado consulte antes la "Guía para la realización de inspecciones a un investigador clínico", que se propone en la guía de Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas (2005) y tenga en cuenta los elementos a inspeccionar con la intención de verificar su estado previo a la inspección.

El grado de implicación del personal en una auditoría o en una inspección no se logra repentinamente, es necesario el trabajo sistemático en equipo y el apoyo de la dirección, para lograr que el proceso se internalice y el resultado sea un tema de interés para todos.

Se muestran a continuación algunos ejemplos prácticos a tener en cuenta para prepararse para una auditoría o inspección.

Si se condujera el ensayo clínico ideal se estaría listo en cualquier momento para recibir una auditoría o inspección. Pero la práctica muestra que las inspecciones asustan e impresionan y es por el hecho que siempre se siente temor a ser revisados, inspeccionados. Se siente inseguridad por las preguntas que puedan hacer los inspectores y temer por las respuestas que puedan dar otros miembros del equipo de investigación. Quizás, en parte, porque no se ha hecho lo que se debió hacer ni se ha corregido lo que indicó el monitor.

Estos son algunos ejemplos de no conformidades (Aldea, Tosca, Tosca y Vera, 2010):

- Críticas:
  - Incumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas o de la legislación vigente por parte del patrocinador o el investigador.
  - No ajustarse al protocolo de investigación.
  - No disponer de las autorizaciones requeridas o el consentimiento informado de los pacientes.
  - Que el patrocinador no comunique eventos adversos graves, carezca de seguro o haga publicidad del producto en investigación.
- Graves:
  - Desviaciones mayores del protocolo de investigación.
  - Notificación de eventos adversos graves fuera del plazo de tiempo establecido en las regulaciones.
  - Información no veraz al Comité de Ética de la Investigación o la agencia reguladora que dé lugar a conclusiones inexactas.
  - Comité de Ética de la Investigación no acreditado.
- Menores:
  - Documentación extraviada o sin firmar.
  - Condiciones inadecuadas de almacenamiento del producto en investigación (acceso al almacén, mezcla de medicación de otros ensayos clínicos).
  - Trazabilidad insuficiente del manejo del producto en investigación: recepción, dispensación, destrucción, entre otros.
  - Indicaciones médicas incompletas (recetas).
  - Administración del producto en investigación incorrecta, fuera de los tiempos establecidos.
  - Códigos de enmascaramiento no disponibles en el sitio.

A continuación se muestran algunos ejemplos de acciones seguidas:

- Informe de los hallazgos que pudieran afectar los derechos y bienestar de los pacientes o la validez de los estudios conducidos en ese centro.
- Inspecciones de seguimiento (según criterio de la agencia reguladora).
- Recomendación para el rechazo de los datos generados en el sitio.
- Suspensión temporal o definitiva del ensayo clínico.
- Descalificación del investigador.
- Sanción al Comité de Ética de la Investigación y al patrocinador.
- Toma de acciones legales como sanción al investigador o el Comité de Ética de la Investigación.
- Establecer plazos para el cumplimiento del plan de acciones correctivas.
- Talleres metodológicos con el equipo de investigadores.

A continuación se muestra un ejemplo de una desviación encontrada en un sitio clínico y la posible visión de la misma desde el enfoque del monitor o el inspector.

En farmacia hubo ruptura de la cadena de frío durante la conservación del producto en investigación en algún momento desde que se inició el ensayo clínico. ¿Qué harías como monitor? Posibles acciones:

- Verificar si había producto en investigación en existencia en ese momento en el sitio que pudo verse afectado su estado.
- Verificar si se documentó en la carpeta de farmacia la ruptura de la cadena de frío y las medidas adoptadas.
- Verificar si algún paciente recibió tratamiento con el producto en investigación disponible en el sitio después de ocurrido el evento de la ruptura de la cadena de frío.
- Verificar si hubo una entrada de producto en investigación después de la ruptura de la cadena de frío y que la dispensación para el paciente fue de esa última entrada, con evidencian documentada que el paciente haya recibido tratamiento del nuevo envío.
- Verificar la devolución al promotor del producto en investigación que sufrió la ruptura de la cadena de frío, por los mecanismos establecidos.

Ante la misma situación: ¿Qué harías como inspector? Posibles acciones:

- Verificar si había producto en investigación en existencia en ese momento en el sitio que pudo verse afectado su estado.
- Verificar si se documentó en la carpeta de farmacia la ruptura de la cadena de frío y las medidas adoptadas, pero no solo la ruptura de la cadena de frío, sino también la causa.
- Verificar si se cumplió lo que establecen los procedimientos normalizados de trabajo para casos de emergencia y de ruptura de cadena de frío. ¿Quién traslada el producto en investigación, a dónde, en qué condiciones, por cuánto tiempo?

- Y además el resto de lo que el monitor verificó: si algún paciente recibió producto en investigación sin garantía de cadena de frío, si se documentó alguna dispensación posterior a la entrada del nuevo producto en investigación, si se devolvió el producto en investigación con ruptura de la cadena de frío, etc.

Consejos útiles ante una inspección:

- Vista hace fe: lo que no vio, no dé por hecho que está, que se hizo o que se cumplió. Verificarlo todo.
- Lo que no revisó, verificó, comprobó o declaró como positivo, cumplido o archivado hace seis meses, puede ahora no estar, los documentos se pierden, se traspapelan, la información desaparece. Vuelva a verificarlo.
- Nunca se quede con la primera evidencia que algo se solucionó: siga el rastro al dato, a la información y llegue al final. Eso es lo que hará el inspector.
- No deje margen a preguntas del inspector: ponga notas, haga flujogramas, deje evidencias documentadas de todo.

Debe tenerse en cuenta que:

- El inspector no sabe del ensayo clínico algo que el investigador no sepa, probablemente con mayor profundidad.
- El inspector lo ve con los ojos del inspector no con los del monitor.
- El monitor revisa pensando que todo está bien y encuentra cosas mal, pero el inspector revisa buscando lo que está mal y puede encontrarse que las cosas están bien o confirmar que están mal.
- Nunca debes dejar las cosas para mañana, cada situación debe resolverse en el momento.
- No tema a lo pendiente, al papeleo excesivo, a las tareas difíciles, porque tarde o temprano tendrá que hacerlo y el trabajo acumulado es sin dudas peor.

Bibliografía

Aldea. A., Tosca. J., Tosca. J. F. y Vera. E. (2010). Análisis descriptivo de los hallazgos en auditorías de ensayos clínicos (2001-2007). *Medicina Clínica*, 134(10), 462-466.

CECMED (2000). *Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba*.

CECMED (2007). Regulación 45 "Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos".

CECMED (2008). Regulación 21 "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos.

ICH (2016). E6 (R2) Integrated Addendum to Good Clinical Practice.

ISO 31000 (2009). ISO/IEC 31010 & ISO Guide 73:2009 International Standards for the Management of Risk.

Organización Panamericana de la Salud (2005). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. 2005. Grupo de BPC de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica PANDRH. República Dominicana.

Shukla, B. K., Mohammed, S. K. and Veerabhadra, N. (2016). Barriers, adoption, technology, impact and benefits of risk based monitoring. *Int J Clin Trials*, 3(1), 9-14.

The CCSN Survey and Recruitment Committee (2017). Recruitment best practices guide. A Guide to Optimizing Recruitment and Data Collection in Multi-Site Studies. Disponible en: http://www.hcsrn.org/en/Tools %20& %20Materials/Plan_Field/HCSRN_Recruitment&DataCollection.pdf

U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (2013). Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations. A Risk-Based Approach to Monitoring. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm

SECCIÓN XI. ORGANIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS*

María Amparo Pascual López
Coordinadora

Capítulo 27. Organización de los ensayos clínicos

Yamile Cachimaille Benavides

* En esta sección se explica de manera detallada, organizada y orgánica todos los procesos y subprocesos que componen la organización, desarrollo y culminación de un ensayo clínico. Por ello existe la posibilidad y de hecho sucede, que en diferentes capítulos se aborden, aunque no con el mismo enfoque, procesos que ya fueron expuestos en capítulos anteriores. Sin embargo, se hace necesario contar con los mismos, pues en la literatura revisada no se cuenta con algo similar.

El ensayo clínico tiene como característica fundamental, ser un experimento planificado, siempre prospectivo, que involucra la participación de seres humanos como sujetos de la investigación. De ahí la importancia de lograr los objetivos propuestos de una manera eficiente, para no exponer innecesariamente a los sujetos de la investigación. Y son justamente los objetivos científicos los que determinan tanto los aspectos metodológicos del ensayo como la complejidad de este proceso investigativo.

De ellos depende el tipo o naturaleza del ensayo, los criterios de inclusión y exclusión, el número de sujetos a incluir (pacientes o voluntarios sanos), por tanto, la cantidad de estos, necesarios a evaluar, la duración del estudio y los parámetros o variables clínicas a medir. Así como las condiciones necesarias para realizar la investigación en términos de número de sitios clínicos a participar, personal calificado, infraestructura, medios económicos, tiempo, entre otros.

El ensayo clínico requiere entonces de una adecuada organización, tanto en lo referido a la estructura como en términos de proceso.

Los ensayos clínicos pueden realizarse con la participación de uno o varios sitios clínicos y en función de ello se clasifican en:

– Ensayos clínicos monocéntricos o unicéntricos.
– Ensayos clínicos multicéntricos.

Los estudios monocéntricos son realizados por un solo equipo de investigadores en un sitio clínico. Generalmente requieren un número pequeño de pacientes, pero tienen como inconveniente que es difícil demostrar posibles diferencias entre los tratamientos evaluados. Suelen utilizarse para evaluar terapias que no utilizan fármacos, por ejemplo: innovaciones en cirugía o radioterapia, estudios de nutrición o ejercicio, estudios de exploración terapéutica, que resultan más sencillo de realizar en un contexto pequeño. Sin embargo, muchos de estos estudios están mal organizados e incluyen un número demasiado pequeño de pacientes para ser viables científicamente, lo cual tiene que ser valorado de forma cuidadosa.

Los estudios multicéntricos son los que utilizan un protocolo común y único para varios investigadores o equipos de investigadores distintos, donde generalmente existe un centro coordinador, el llamado *centro de investigación por contrato*, que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados. Tienen entre sus principales ventajas que permiten estudiar un número suficiente de pacientes en menor tiempo, se alcanzan conclusiones más fiables que permiten una mejor evaluación del tratamiento. Incluir investigadores y pacientes de distintos centros significa que las conclusiones son más representativas que si se hubiera realizado el estudio en un solo centro, por lo cual la extrapolación de los resultados a una población general puede efectuarse con un mayor margen de confianza, es decir, que los estudios multicéntricos tienen resultados con mayor validez externa. Tienen como inconvenientes que es mayor la complejidad en la realización del estudio, desde la propia planificación del estudio. Se requiere de una buena coordinación que permita la comunicación entre los centros y el centro coordinador para alcanzar un objetivo común. Son complejas también las acciones de control, supervisión, recogida y el manejo de los datos. En estos estudios es muy importante mantener activa la motivación de los investigadores, lo cual se hace especialmente complicado, pues son de larga duración. Son muy comunes en los ensayos de confirmación terapéutica.

La realización de estudios multicéntricos se ha impulsado por la necesidad de lograr mayor velocidad en la obtención de los resultados no solo de un ensayo, sino de los ensayos que conforman el programa de desarrollo clínico de un producto. Lo cual ha devenido preocupación constante de la industria farmacéutica y de todos los sistemas y organizaciones que se dedican a la actividad. El tiempo es crucial, hay que tener en cuenta que toma entre 10 y 15 años poner un nuevo medicamento en el mercado y las posibles demoras tienen implicaciones tanto salubristas como en términos de costos.

Desde el punto de vista de sistema de salud está el posible impacto de los resultados, los que constituyen una evidencia fuerte que modificará la práctica clínica. Estos elevan el nivel de la atención médica en el diagnóstico, evaluación y manejo terapéutico; contribuyen a perfeccionar los conocimientos de los clínicos en su especialidad y en la investigación clínica, y con ello se mejora la calidad de vida de la población. Por lo tanto, una demora innecesaria en la obtención de los resultados dilata su introducción en la práctica médica y en la obtención de beneficios para la población.

Desde el punto de vista económico, los costos promedios del desarrollo son de 300 millones de dólares por cada nuevo compuesto, y que el costo por cada día de demora en obtener la aprobación sanitaria es aproximadamente un millón de dólares. Con la obtención del registro se puede comenzar la comercialización del producto, sin embargo, su introducción en la práctica médica y, por tanto, su comercialización depende del desarrollo que haya alcanzado

el contexto asistencial donde será aplicado, el que puede variar de manera significativa mientras se desarrolla la investigación. Por lo tanto, demorar la terminación del ensayo innecesariamente implica pérdidas por concepto de no ventas del producto.

Acortar los tiempos de realización de los ensayos es un reto permanente, responde a la búsqueda de una mayor eficiencia de la investigación clínica, así se disminuyen costos por demora y se evita pérdidas económicas dadas por la disminución de las oportunidades de negocios.

Capítulo 28. La estructura organizativa para el desarrollo de ensayos clínicos

María Amparo Pascual López

Estructuras organizativas

La conducción multicéntrica de los ensayos clínicos ha demostrado ser la forma idónea de asegurar rapidez y eficiencia para evaluar la eficacia y seguridad de una nueva terapéutica. Se requiere de la coordinación centralizada por organizaciones especializadas con experiencia, con protocolo único y aseguramiento de los estándares de calidad en todas las etapas del estudio por la complejidad en su conducción (Pocock, 2004).

Hasta la década de los años setenta del siglo xx todas las investigaciones requeridas para la evaluación de un nuevo producto se realizaban por la propia industria farmacéutica. Esta asumía el diseño, conducción y ejecución de los ensayos clínicos y todas las funciones que esta estructura requiere para alcanzar sus objetivos. El término empleado en inglés para esta modalidad de realización es *in source* o también *in house* por realizarse de forma interna, sin terceros.

La industria médico-farmacéutica y biotecnológica aceleró su desarrollo y competitividad en el último cuarto del siglo xx y tuvo que enfrentar retos para que sus productos llegaran lo antes posible al mercado y a la práctica médica. La evaluación de un nuevo producto se hizo más costosa y lenta, a expensas fundamentalmente de la etapa clínica, retardando la introducción de los nuevos productos en la práctica médica (Lage, 2013; Núñez, Rojas, Campo y Castro, 2007).

La forma convencional de gestión de los ensayos clínicos multicéntricos no satisfacía las necesidades de la industria y las exigencias de las agencias reguladoras. La gestión, expresada fundamentalmente por la conducción de los estudios, radicaba en dos tipos de estructuras organizativas (Pocock, 2004).

Académicos/grupos cooperativos por especialidades

Divisiones de ensayos clínicos en la industria farmacéutica

En la búsqueda de soluciones para obtener resultados con mayor calidad y eficiencia surgió el concepto de servicios externos (*outsourcing services*), favorecidos por factores como (Pascual, 1997):

- Sobrecarga de trabajo de las industrias, en especial las medianas y pequeñas, que limitaba la evaluación clínica.
- Falta de infraestructura y especialización para enfrentar los estudios multicéntricos.
- Necesidad de mayor eficiencia para lograr resultados a más corto plazo y menor costo.
- Conveniencia de participación de un "tercero" para ofrecer una mayor imparcialidad, estimulado por las agencias reguladoras.

En la década de los años setenta aparecieron pequeñas firmas privadas, en escaso número, que eran contratadas por las industrias farmacéuticas de forma eventual por estar sobrecargadas con la evaluación de sus productos. El espectro de servicios era diverso, incluía cualquiera de las etapas no clínicas y clínicas en el desarrollo del agente terapéutico. Durante muchos años, la evaluación no clínica o preclínica y clínica en el desarrollo de un nuevo producto seguía en manos de las propias industrias farmacéuticas (*in house*).

Esta situación se mantuvo en la mayoría de estas industrias hasta la década de los años ochenta, en que las pequeñas firmas se trasformaron en instituciones especializadas que brindaban estos servicios de forma parcial o global, emergiendo por decenas, particularmente en Estados Unidos y en Europa. Se inicia de forma acelerada los servicios por terceros o de forma externa a la industria, conocida por el término *outsource* o investigación contratada.

Una gran parte de los laboratorios o industrias farmacéuticas de países del primer mundo, adoptaron la variante de emplear un tipo de institución especializada, conocida como centros de investigación por contrato o CRO, para la realización de los ensayos clínicos, por las ventajas que significaba en cuanto a costo, calidad y velocidad (Schuchman, 2007).

Esta organización especializada para la gestión de los ensayos clínicos, asumió las funciones de la industria en su rol de promotor: "individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/controlar o financiar un estudio clínico" (ICH, 1997).

La Guía de Buenas Prácticas Clínicas (ICH-EC, 1997) define a un centro de investigación por contrato como: "Una persona o una organización (comercial, académica, otras) contratada por el promotor para realizar uno o más obligaciones y funciones del promotor relacionadas con el ensayo clínico".

Las condiciones que favorecieron su aparición y su continuo desarrollo a fines del siglo xx se relacionan con (Pascual, 1997):

- Sobrecarga de trabajo de evaluación de productos por las industrias en determinadas temporadas que excedían las posibilidades de enfrentarla con su propia infraestructura o que decidían dedicar mayor esfuerzo

e inversiones en el proceso de investigación de obtención de fármacos y dejar la evaluación al centro de investigación por contrato.
- Aparición de pequeñas compañías biotecnológicas que obtenían productos novedosos sin contar con una organización y estructura para llevar a cabo la evaluación de estos productos por lo que preferían contratar a terceros.
- La necesidad de realizar estudios multicéntricos, locales, nacionales o multinacionales que requieren organización compleja, personal especializado, tecnologías no siempre costeables por las industrias farmacéuticas, decidiendo la opción de la contratación.
- Las industrias buscaban en otras fuentes una mayor especialización y concentración de experiencia en estas actividades por lo que les resultaba más eficiente.
- La conveniencia de la participación de un "tercero" en la evaluación clínica, que ofreciera una mayor imparcialidad en los resultados, lo cual fue estimulado por las agencias reguladoras.

Es una organización que provee apoyo a la industria farmacéutica, biotecnológica y de equipos médicos en forma de servicios externos (*outsourced)* sobre la base de un contrato. Puede cubrir en todas las etapas de desarrollo de un producto, preclínica, clínica y farmacovigilancia y ofrecer servicios a fundaciones, instituciones de salud, universidades e incluso a organizaciones gubernamentales.

Al final de la década de los años ochenta, hubo un incremento de estas organizaciones y la totalidad radicaba en países del primer mundo. Al inicio de la década de los años noventa, se les señalaban múltiples deficiencias tanto en la calidad como en la organización.

Surge el término de *ensayo clínico aplicado*, una nueva disciplina encaminada a mejorar la gestión de los ensayos clínicos, que aborda los procesos de diseño, metodología, organización y conducción de ensayos clínicos para lograr la mayor eficiencia y calidad. Este concepto promovido por la revista especializada *Applied Clinical Trials Magazine* lanza el término en su primer número en 1992. En un artículo de ese ejemplar, reproducido por esa revista en el 2004, se critica a las organizaciones contractuales de la época, reconociéndolo como una necesidad, pero lejos aún de satisfacer las demandas y requerimientos de la industria (Olmstead, 2004).

Al final del siglo xx e inicio del xxi, este tipo de organización perfecciona sus funciones, liderazgo, estructuras, alcance y calidad, se convierte en imprescindible menos de 15 años después de las críticas aparecidas en 1992 y se consolida como una fuerza poderosa en el proceso de evaluación clínica de medicamentos. Es propia de países del primer mundo, en la segunda década del siglo xxi la cifra alcanza el orden de los miles y se extiende a países en desarrollo, no obstante, el 40 % del mercado está controlado por menos del 10 % de transnacionales con un crecimiento continuo (Vogel, 2005).

La conducción de ensayos clínicos en regiones no tradicionales se ha incrementado de forma extraordinaria desde fines del siglo xx e inicios del siglo xxi dada la gran competencia entre farmacéuticas y organizaciones de investigación por contrato para la inclusión de pacientes en las regiones de Norteamérica y Europa. Se buscan nuevos sitios, no tan "explotados", en países de bajos y medianos ingresos en Europa del Este, en América Latina y posteriormente en África, lo que se le denominó *offshoring*. Esto resultó controvertido desde el inicio, contando con detractores y a la vez con defensores de la idea por considerarlo de beneficio mutuo. Obviamente, esto ha estado sujeto a escrutinio desde el punto de vista ético, por la vulnerabilidad de determinadas poblaciones.

En América Latina los ensayos clínicos multicéntricos eran escasos antes de la década de los años noventa. En Argentina en el área de oncohematología se creó en 1967 un grupo cooperativo, el Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemia Aguda conocido como GATLA (Verón, 2015) que conducía ensayos clínicos en leucemias y otras hemopatías graves con la participación de otros países de la región, a fin de incluir la mayor cantidad de pacientes para alcanzar la muestra requerida.

Los ensayos clínicos se realizaban por la industria farmacéutica en los países con mayor desarrollo como Argentina, Brasil y México. Existe muy poca información en la literatura de la existencia de organizaciones de investigación por contrato en Latinoamérica a inicios de la década de los años noventa (Hendon, 1988).

Aparecen pequeñas compañías nacionales que no sobrevivieron al establecerse centros de investigación por contrato internacionales en países como México, Argentina y Brasil. Los primeros de estas organizaciones nacionales en Brasil surgen al final de la década de los años noventa, pero posteriormente son adquiridos por organizaciones de investigación por contrato internacionales (van Huijstee y Schipper, 2011).

Se destaca como excepción, la aparición en 1993 de un centro de investigación por contrato en Argentina que se extendió a otros países de la región y que aún permanece activo. La mayor parte de estas instituciones procedentes de países del primer mundo (Estados Unidos, Bélgica e Inglaterra), comienzan su expansión a través de subsidiarias o representaciones en diferentes países de América Latina (Quintiles, Covance, entre otros) y se incrementan en algunos países de la región, al final de la década los años noventa y por las ventajas que ofrecen en cuanto a tiempo y costo, conducen ensayos clínicos para la industria médico farmacéutica de países desarrollados (Glancszpigel, 2003).

Diferentes modalidades y características de los centros de investigación por contrato

Los centros u organizaciones de investigación por contrato se clasifican según alcance: nacional o internacional, tipo de servicio que provee: servicio completo de evaluación clínica desde su inicio hasta el registro sanitario, parcial en algunas de sus etapas y de "nicho" (servicio especializado).

Los que brindan servicio completo tienen una estructura y funcionamiento similares; los mayores recursos están concentrados por una parte en el capital humano, su formación especializada y por otra en una infraestructura tecnológica que le permita aprovechar las potencialidades de la informática para ofrecer sus servicios de la forma más rápida y eficiente. Las complejidades de las regulaciones, la incorporación de tecnologías de información y el uso de internet para actividades que anteriormente se realizaban de forma personal y a partir de documentos impresos, como el monitoreo y la entrada de datos, se han sustituido por entradas de datos remotas, bases centrales y monitoreo virtual.

Organizaciones relacionadas con los sitios clínicos

Existen otros tipos de organizaciones que ofrecen servicios de ensayos clínicos a nivel de redes de sitios clínicos:

- Organización para la gerencia de sitios clínicos (*Site Management Organization* o SMO).
- Organización para la gerencia de ensayos clínicos (*Trial Management Organization o* TMO).
- Red de sitios de investigación (*Investigative Site Network* o ISN).
- Organización de gerencia de servicios de salud (*Health Management Organization o* HMO*).*

Estas asumen las responsabilidades de los sitios clínicos como una red y establecen los contratos de forma directa con las organizaciones de investigación por contrato o con la industria médico farmacéutica y biotecnológica. Esta modalidad le resulta muy conveniente a las organizaciones de investigación por contrato o la industria médico farmacéutica y biotecnológica cuando los estudios se realizan en otros países y no disponen de subsidiarias o filiales en los mismos. La selección de sitios clínicos, contratación de los hospitales, preparación de la ejecución, intercambio con la agencia reguladora, apoyo al sitio en la inclusión de pacientes, así como otras tareas organizativas constituyen las principales funciones, por lo general no cuentan con infraestructura tecnológica complicada y su mayor peso está en el apoyo en la logística y en la organización de cada sitio. Por la variedad de denominaciones que se le da a este tipo de organización, Cindric prefiere darle un término más general *Site Services Organization* o SSOs (Cindric, 2010).

Estas organizaciones se basan en la premisa que ciertas funciones y aspectos operacionales se pueden realizar más eficientemente de forma centralizada que por cada sitio de forma individual.

Por otra parte, Cidric plantea que aliarse a *Site Services Organization* puede incrementar la credibilidad y fortaleza en la negociación de un sitio que no dispone de la presencia de un centro académico o clínica de especialidades. Muchos sitios grandes han establecido oficinas centralizadas para la contratación y conducción de los ensayos clínicos para obtener similares ventajas.

Este tipo de organización enfrenta algunos retos, en primer término deben proveer servicios que le aporten más ventajas en costo y calidad que si lo hacen solos, encargarse de forma efectiva de las responsabilidades del sitio y facilitar la relación entre sitio y promotor. Los servicios que ofrecen son:

- Identificación de los estudios y de las oportunidades de investigación para el sitio.
- Administración y coordinación del estudio en relación con documentos, presupuestos, contratos, tramites regulatorios, desde una oficina central.
- Negociación centralizada con los promotores de presupuesto y gastos del estudio.
- Asesoría en asuntos regulatorios, así como completamiento y entrega de documentos a la agencia reguladora.
- Apoyo a los sitios en la gestión de forma centralizada para el reclutamiento de pacientes y mantenimiento de bases de datos centralizadas con potenciales pacientes a incluir en los estudios.
- Gestión para la conducción eficiente de los estudios en marcha.
- Entrenamiento del equipo de investigadores de cada sitio e implementación de los procedimientos operacionales estandarizados, entre otras tareas.

Sistemas de evaluación del desempeño y eficacia de las organizaciones de investigación por contrato

Como toda empresa las organizaciones de investigación por contrato evalúan su desempeño y eficacia para mostrar a los posibles clientes que están preparados para enfrentar un servicio tan complejo como es la evaluación clínica de un nuevo producto o una nueva indicación de un

producto ya registrado. La competencia se hace cada vez mayor, existen más de un millar de este tipo de organización, dentro de las cuales solo entre 10 y 15 ocupan los primeros lugares en relación a ingresos y crecimiento anual (*Applied ClinicalTrials Editors,* 2018).

A su vez los clientes (industria médico farmacéutica y biotecnológica) para seleccionar un centro de investigación por contrato disponen de una serie de herramientas con indicadores que le permiten hacer la óptima selección según el tipo de servicio que desea contratar.

Algunas de estas herramientas permiten evaluar los siguientes aspectos:

– Rango y tipo de servicios que brinda.
– Experiencia con proyectos y clientes similares.
– Estabilidad financiera.
– Calificación, experiencia y estabilidad del personal.
– Cumplimiento de cronograma y presupuesto.
– Persona contacto que actualice a su cliente en todo el proceso.
– Manejo de las modificaciones del cronograma y presupuesto.
– Infraestructura de tecnología informática (tecnologías de la información, procedimiento estandarizados de operaciones).
– Sistema de gestión de calidad que asegure los procedimientos normalizados de trabajo, sistema para medir satisfacción del cliente entre otros elementos.

El uso de una lista de chequeo o *checklist* complementa esta evaluación y contribuye no solo a la selección por los clientes sino a la autoevaluación por las organizaciones o centros de investigación por contrato.

La evaluación del desempeño de estos centros se realiza por lo general por los clientes y en ocasiones por sí mismo. Dos indicadores de gran interés son la realización en tiempo y con calidad de los ensayos clínicos contratados, así como la satisfacción de los clientes. En el acápite se desarrollan estos elementos con más detalles.

Capítulo 29. Conducción de ensayos clínicos

Yamile Cachimaille Benavides

Etapas de un ensayo clínico, cronograma, momentos claves

Las actividades de este proceso de investigación se agrupan internacionalmente de acuerdo con su relación temporal con el momento de la inclusión y tratamiento de los pacientes. En este orden se reconocen como:

- Actividades previas al ensayo.
- Actividades durante el ensayo.
- Actividades posteriores al ensayo.

De manera general las actividades previas se refieren a las dirigidas al diseño del estudio y su planificación. Las actividades durante se refieren a las dirigidas propiamente al manejo de los pacientes y las actividades posteriores se refieren a las de manejo y análisis de los datos, al cierre de los sitios, la interpretación de los resultados y elaboración del informe final, entre otras.

En este sentido, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos desarrolló un cronograma de actividades, en el cual se agrupan todas estas en etapas:

- Planificación: elaboración del protocolo.
- Planificación: preparación para la ejecución (aprobación del inicio del ensayo por la entidad reguladora).
- Ejecución: inclusión, tratamiento y seguimiento de pacientes.
- Manejo electrónico de datos.
- Procesamiento estadístico.
- Informe final.

Uno de los momentos claves que se realizan de manera previa al inicio del ensayo lo constituye la contratación de los diferentes servicios necesarios para la conducción adecuada del ensayo clínico.

Contratación

Esta actividad es responsabilidad del promotor y se refiere tanto a la contratación de un centro coordinador ya sea un centro de investigación por contrato o una universidad, entre otros, como a la contratación de uno o varios sitios clínicos. También el promotor debe prever si se requieren otros contratos con instituciones que hagan posible el traslado de medicamentos, equipos y muestras biológicas.

De acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, cualquier función que el promotor decida transferir a cualquier organización que actúe como centro coordinador, debe especificarse justamente mediante un contrato u otro marco legal. Es siempre responsabilidad final del promotor la garantía de la integridad y calidad de los datos del ensayo.

Este contrato debe definir, entre otros aspectos, cuáles son los servicios a contratar, por ejemplo, si se le contrata a la organización los servicios completos o solo algunos de los que brinda. Se debe especificar cuáles son los tiempos definidos para cada una de las actividades, los aspectos financieros y la vigencia del contrato.

Además, en este contrato o en otro documento de carácter legal se debe definir si pasa a ser responsabilidad del centro coordinador la contratación o no de los restantes servicios de investigación como los que brindan los sitios clínicos y las instituciones encargadas del traslado de medicamentos, equipos y muestras biológicas.

La contratación de los servicios es un momento clave, pero que contempla a su vez varias acciones de contratación y todas no se concluyen en una primera instancia. Es posible que por la naturaleza del ensayo existan contratos que deban concretarse a lo largo del estudio, pero siempre es recomendable que estén previstos desde la planificación.

En cuanto a la contratación de los sitios clínicos se deben definir, entre otros aspectos: las responsabilidades de las partes, el número de pacientes a incluir en un plazo de tiempo determinado, las compensaciones para los investigadores, el propio sitio y los pacientes, la frecuencia de las visitas de monitoreo, las posibilidades de recibir auditorías o inspecciones, el derecho del promotor de cerrar el ensayo en el sitio ante incumplimientos o violaciones del protocolo, y la vigencia del contrato.

Es importante destacar que si bien en Cuba para los ensayos nacionales no se contempla en la actualidad las compensaciones para los investigadores, el sitio y los pacientes, estas si se tienen en cuenta en contratos con promotores extranjeros, ya que es una práctica extendida en otras partes del mundo.

En el caso del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, la contratación es la que da inicio al resto de las actividades del ensayo, a partir de este momento se desarrolla un cronograma de trabajo que contempla tanto la realización de todos los servicios como la de alguno de ellos. Este cronograma pasa a formar parte del contrato con el promotor y comprende las actividades que se detallan a continuación.

Planificación. Actividades previas al inicio del ensayo

La planificación de un ensayo constituye una etapa crucial para obtener los resultados deseados. En este momento se debe diseñar no solo la investigación, sino el esquema de realización de todos los procesos tanto inves-

tigativos como logísticos y de formación. Se debe lograr una visualización detallada de todas las partes implicadas en la realización del ensayo y cuáles son sus funciones y responsabilidades. Se debe conocer cuáles son las autorizaciones pertinentes, qué tiempo demoran estas aprobaciones y cada uno de los procesos asociados al ensayo.

Comprende las actividades de elaboración de las diferentes versiones del protocolo del ensayo, así como su revisión, discusión y aprobación por el Comité de Calidad y el Consejo Científico del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos u otras comisiones científicas de los centros promotores y los Comités Ética de la Investigación de los sitios clínicos. La etapa culmina con la entrega del protocolo al promotor para que este proceda a la entrega en la autoridad reguladora, en el caso de Cuba el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, y solicitar el autorizo de inicio del ensayo clínico. De manera detallada las actividades que la conforman son:

- Diseño del estudio y elaboración del protocolo.
- Selección de los sitios clínicos y del equipo de trabajo.
- Definición de responsabilidades.
- Valoración de los recursos requeridos.
- Revisión y aprobación del protocolo por los comités de ética de la investigación, consejos científicos y direcciones de las de las instituciones que fungirán como sitios clínicos.
- Aprobación de la autoridad reguladora.
- Confección y firma de los acuerdos de confidencialidad.
- Revisión y firma del contrato o acuerdos de participación.
- Taller de inicio/taller de unificación de criterios.

Diseño del estudio y elaboración del protocolo

La etapa de planificación tiene entre sus actividades el diseño del estudio y la elaboración del protocolo, en esta actividad, la selección del investigador principal se considera clave para el desarrollo exitoso del ensayo por su, participación en la definición del diseño del estudio. Puede además impactar fuertemente en la selección de los sitos a participar, en la definición de estrategias para la inclusión de pacientes, en la discusión y análisis de los resultados, entre otras acciones.

En cuanto al propio diseño del ensayo y la confección del protocolo es importante recordar también que deberá existir una conciliación entre el protocolo y el diseño del cuaderno de recogida de datos. Por lo que es recomendable que se prevea un pilotaje del llenado de este último, actividad que puede ayudar a identificar y por tanto a minimizar futuros problemas en el completamiento de los datos.

Selección de los sitios clínicos

Sobre la selección de los sitios, si bien es responsabilidad del promotor o del centro coordinador es necesario tener en cuenta que para ello es necesario tanto:

- La evaluación previa de la factibilidad del estudio en el sitio (liderado por el investigador propuesto).
- La visita de evaluación inicial realizada por el promotor o el monitor encargado por el centro coordinador (véase acápite "Visita de evaluación inicial").

La evaluación previa de la factibilidad del estudio en el sitio permite el diagnóstico de las condiciones con que cuenta para realizar el ensayo y de esta manera tener una idea clara de si es capaz de cumplir o no, con los requisitos del promotor. En este momento es esencial realizar una estimación lo más fiel posible del potencial de pacientes a evaluar con vistas a su inclusión en el ensayo.

Se deben evaluar, además, las condiciones relacionadas con la infraestructura del sitio, que va desde los recursos humanos hasta los materiales. Teniendo en cuenta que muchos de los problemas en los ensayos se basan en cuestiones organizativas, destacaremos algunos elementos.

En cuanto a los recursos humanos del sitio es responsabilidad tanto del investigador como de la dirección de la institución contar durante todo el estudio con un equipo de trabajo calificado capaz de llegar a un potencial de pacientes necesarios para lograr el número de incluidos previstos, con el suficiente tiempo para dedicarle al ensayo y las facilidades necesarias. Hay que comprobar entonces estos elementos: que los investigadores sean suficientes para completar los equipos de trabajo, su calificación ya sea por sus estudios, formación y experiencia, sus necesidades de capacitación y su fondo de tiempo para dedicarle al ensayo, que exista la manera para que este equipo se mantenga adecuadamente informado y que la comunicación sea fluida y oportuna.

Durante el desarrollo del estudio intervienen distintas figuras y servicios del hospital dependiendo de la complejidad y naturaleza del ensayo clínico. Entre ellas se pueden mencionar como "obligatorios" el investigador, el farmacéutico, personal de enfermería y de laboratorio, y como "variables" los servicios o especialistas aplicables en cada caso.

Es oportuno mencionar, que el trabajo del investigador puede verse aliviado en gran medida a partir de la labor de un coordinador de la investigación clínica o coordinador de sitio. Este, por lo general, se refiere a un personal con formación en enfermería o farmacia que realiza, entre otras, estas funciones:

- Las coordinaciones del estudio entre los diferentes niveles.

- Participa en el reclutamiento y pesquizaje de pacientes.
- Confecciona el calendario de visita a los pacientes participantes.
- Participa en el proceso de consentimiento informado.
- Aplica el protocolo (planifica y organiza las visitas del estudio).
- Mantiene correspondencia con el Comité de Ética.
- Persona de contacto en el sitio para el promotor/monitor.
- Realiza el completamiento de los cuadernos de recogida de datos y entrada de datos.
- Debe estar tan familiarizado con el protocolo como el investigador.

En cuanto a la infraestructura material, abarca desde material gastable hasta equipamiento, y va desde los requerimientos que impone la administración del producto de investigación, las evaluaciones de pacientes y la recogida de muestras hasta los requerimientos relacionados con los medios de cómputo y de comunicación. Incluye los requisitos de seguridad y las condiciones para garantizar el flujo de trabajo y la protección de la información y el archivo de la documentación.

Estás acciones permiten a la dirección de la institución decidir oportunamente su participación o no en el ensayo, establecer de forma más certera un compromiso contractual para la inclusión de un determinado número de pacientes y sirve, además, como preparación para enfrentar la visita de evaluación inicial que debe realizar el promotor o los monitores.

Durante la visita de evaluación inicial, actividad que se detalla en el acápite "Visita de evaluación inicial", se comprueban todos los aspectos que determinan esta factibilidad y, además, que exista una verdadera disponibilidad de la institución para recibir los monitoreos, auditorías, inspecciones; así como que exista disposición para garantizar que los investigadores participen en reuniones, talleres y otras actividades científicas y organizativas. Es muy importante en este momento valorar el compromiso de la dirección de la institución, direcciones de los servicios médicos y personal involucrado en el ensayo.

Tanto la evaluación de factibilidad por el sitio como la visita de evaluación inicial aportan los elementos necesarios para su selección. Permiten identificar potenciales dificultades o amenazas relacionadas con la disponibilidad de recursos materiales y humanos, los mecanismos de gestión necesarios, los potenciales problemas organizativos, y, además, orientar a tiempo las estrategias para minimizarlas. Se garantiza así que el ensayo sea conducido fluidamente sin la interferencia de las dificultades detectadas.

Preparación del sitio clínico

Todo lo anterior tiene la finalidad de identificar potenciales dificultades o amenazas y orientar estrategias para minimizarlas. Pero estas estrategias requieren un tiempo para su puesta en marcha. Y es durante la planificación del ensayo que estas se deben llevar a cabo. Como parte de la preparación del sitio se pueden realizar:

- Entrenamiento a los investigadores.
- Coordinaciones necesarias a los diferentes niveles para reclutamiento, evaluación y tratamiento de pacientes.
- Creación de una consulta especializada a los efectos del ensayo.
- Coordinaciones necesarias para minimizar problemas organizativos.
- Coordinaciones para el manejo del producto en investigación, de otros recursos y de muestras biológicas.
- Confección de procedimientos propios para el ensayo clínico y por servicios.

Entrenamientos

Los entrenamientos del personal tienen un papel importante durante la planificación del ensayo. Estos deben ir dirigidos tanto a los monitores del estudio como a los investigadores y a los coordinadores de la investigación clínica, y al personal encargado de la entrada y manejo de datos. Las modalidades de entrenamiento o adiestramiento son múltiples y van desde talleres, cursos, preparación individual con la ayuda de materiales, cursos online, pero lo importante es que se requiere planificar la actividad y dedicarle su tiempo.

Taller de inicio

El taller de inicio del ensayo debe concebirse como una oportunidad para poner a punto los conceptos fundamentales y procedimientos del ensayo, de lograr una mayor familiarización y entrenamiento de los investigadores con el protocolo de investigación, una actualización sobre el manejo de la enfermedad y su terapéutica. Además, propicia el debate sobre potenciales dificultades y se discuten las estrategias organizativas previstas. Es importante entonces garantizar una participación del personal y velar por que la información ofrecida sea de calidad.

No perder de vista que el éxito de la conducción de un ensayo clínico no está solo en su diseño y en su organización, sino que cada participante esté ampliamente informado y asuma adecuadamente sus responsabilidades.

Es vital mantener el interés y el entusiasmo de los investigadores, por lo que hay que dedicar tiempo y otros re-

cursos a realizar actividades y reuniones periódicas para mantener la comunicación sobre el progreso del estudio. Por lo tanto, también es muy útil la realización de talleres de actualización.

Gestión de insumos y manejo de productos farmacéuticos

También es un momento clave, que comienza desde la planificación, en lo referente a la identificación de las necesidades de los insumos médicos y no médicos, pero que no concluye hasta la conclusión propia del ensayo. Por tanto, tiene acciones previas al ensayo, durante el ensayo y posteriores al ensayo.

En este proceso de gestión, que se detalla más adelante en este mismo capítulo, es importante lograr la visión completa del ensayo desde la planificación. Identificar todo lo que este implica desde el punto de vista de los insumos (incluidos los productos farmacéuticos), es esencial para evitar retrasos y detenciones innecesarias, y puede incluso definir las posibilidades de participación, o no, de un sitio clínico en el ensayo.

Para un proceso de gestión de insumos eficiente hay que tener en cuenta no solo el o los productos de investigación y otros insumos, sino sus proveedores, sus requerimientos en cuanto a tiempos y condiciones para efectuar la compra, los aspectos financieros y otros de interés en el contrato. Hay que diseñar, visualizar, entender cómo se encadenan los diferentes actores en este proceso y los diferentes mecanismos de solicitud de productos por parte del sitio, solicitud a los proveedores, compra, distribución a los sitios, recepción por los sitios, almacenamiento, dispensación, devolución, destrucción, entre otros.

Hay que igualmente concebir desde la planificación las acciones para garantizar requisitos como los relacionados con los controles de temperatura, humedad, exposición a la luz, control del vencimiento, y documentación de todos los procesos.

Importancia de la planificación

El éxito de la investigación propuesta depende, en última instancia, de lo bien planificado que esté el ensayo y de cómo se hayan identificado a *priori* los problemas que puedan surgir a lo largo del mismo. La planificación del ensayo permite:

- Pronosticar el comportamiento de los investigadores.
- Identificar recursos necesarios y mecanismos para su gestión.
- Establecer un plan estratégico de dirección general o plan magistral.
- Convertir esas estrategias en operaciones concretas para lograr las metas.
- Implica mejor uso de recursos de tiempo y personal.
- Fija tiempo y programas de acción.

Ejecución. Actividades durante el ensayo

Esta etapa comprende fundamentalmente las actividades de inclusión, tratamiento, evaluación y seguimiento de los pacientes, así como las referentes a la realización de las visitas de inicio al o a los sitios clínicos, las de control de calidad, la recolección de los cuadernos de recogida de datos y las visitas de terminación. Las características de todas estas visitas se detallan en los capítulos 23 y 25.

Visita de inicio

Solo a modo de resumen, esta es una visita al sitio conducida por el promotor o el monitor del estudio y tiene como objetivo dejar listas las condiciones para iniciar la inclusión de pacientes. Durante la misma se revisa el protocolo, las políticas del promotor y los procedimientos que se deben cumplir, entre ellos el de reporte de los eventos adversos. Esta es la oportunidad para que todos los miembros del equipo hagan preguntas y aclaren aspectos en los que tengan dudas, para la firma de la documentación necesaria (contratos, acuerdos de participación y confidencialidad).

En visita al sitio se hace entrega de los recursos adquiridos y de toda la documentación. A partir de ese momento el sitio clínico comienza a desempeñar su misión fundamental durante el ensayo.

Inclusión, tratamiento y seguimiento de pacientes

El proceso de inclusión de pacientes implica la evaluación de pacientes potenciales (universo de estudio), la verificación de los criterios de inclusión y exclusión, el llenado del registro de pacientes incluidos y no incluidos, el análisis de las causas de no inclusión, lo que puede llegar a la modificación de los criterios de selección, la verificación del cumplimiento del ritmo de inclusión previsto y el análisis de las causas. Se deben desplegar las estrategias de reclutamiento de pacientes previamente planificadas y ocasionalmente se debe valorar el cierre de sitios que no incluyen pacientes y la apertura de nuevos sitios.

El lento ritmo de inclusión es considerado uno de los atrasos más frecuentes que se dan los ensayos clínicos,

esto implica además del atraso en el cronograma, un incremento de los gastos del ensayo y afecta el posible impacto de los resultados debido a que puede cambiar el "estado del arte" de la enfermedad y su tratamiento con el transcurso del tiempo. Es por ello que se le dedica a esta actividad tantos esfuerzos a nivel mundial y, además, se detalla en el capítulo 32.

A lo largo de esta actividad, que lógicamente es la más compleja y extensa del ensayo clínico, se hace indispensable el estrecho seguimiento y monitorización del ensayo.

Otros momentos claves en la conducción de un ensayo clínico son:

- Recolección de datos (durante la ejecución).
- Manejo de muestras biológicas (durante a ejecución).

Recolección de datos

El completamiento de los cuadernos de recogida de datos es también una actividad con un tiempo prefijado. El cronograma del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, por ejemplo, establece un máximo de seis semanas para completar la recolección de datos a partir del fin del tratamiento o seguimiento del último incluido. Sin embargo, también existe un cronograma de recolección de modelos individuales, lo que es muy común internacionalmente y de muy fácil verificación y control cuando se emplean tecnologías para la entrada remota de los datos por el propio investigador.

El cumplimiento de los tiempos para el completamiento de los modelos individuales, incide en el cumplimiento del cronograma general de recolección o envió remoto y evita atrasos en el cronograma general del ensayo.

El llenado en tiempo de cada uno de los modelos garantiza también la calidad y fiabilidad de los datos, pues minimiza los sesgos de información, la pérdida de documentos, el olvido de lo referido por los pacientes. Además, permite detectar tempranamente inconsistencias, errores en los datos y desviaciones del protocolo.

Manejo de muestras biológicas

El manejo de muestras biológicas se complejiza en ocasiones en los estudios clínicos y esto limita el análisis de las variables de respuesta o de seguridad. Para lograr exitosamente este proceso es necesario cumplir estrictamente el cronograma de toma de muestras biológicas por cada paciente, seguir los requerimientos de procesamiento y conservación, y traslado de muestras biológicas. Es esencial cumplir los requerimientos de documentación del proceso e igualmente identificar mediante la monitorización las posibles dificultades que se vayan presentando para poderlas minimizar. Aspectos más detallados se expresan en el acápite "Programa de comunicación y educación".

Requerimientos del ensayo durante la ejecución

En sentido general, durante la ejecución del ensayo clínico se debe tratar que el ritmo de trabajo no se detenga, se debe trabajar con sistematicidad para evitar acumulaciones y completar la documentación de cada visita del paciente en la medida en que estas vayan ocurriendo. Es importante garantizar una correcta coordinación entre la consulta, la farmacia, el laboratorio y otros servicios, así como entre los especialistas del mismo servicio. Se debe mantener comunicación periódica con el Comité de Ética de la Investigación, cumplir los procedimientos para el reporte y llenado de la documentación y el reporte de eventos adversos, archivar los documentos según su recepción y mantenerlos siempre listos para recibir a los monitores y auditores, por tanto, hay que completar los aspectos señalados en el monitoreo, tan pronto como sea posible.

Actividades posensayo

Como actividades posensayo se conocen:

- Seguimiento del paciente: en ocasiones forma parte de la etapa de ejecución, depende siempre del interés que manifieste el promotor en los resultados de la evaluación y seguimiento de los pacientes.
- Aclaración de inconsistencias o dudas en los documentos del ensayo, por lo general sobre los datos existentes en los cuadernos de recogida de datos.
- Visita de terminación: forma parte de la etapa de ejecución según los procedimientos del Centro Nacional de Coordinacion de Ensayos Clínicos. La misma no se realiza en cada sitio hasta que se han recogido todos los cuadernos de recogida de datos y se han aclarado todas las inconsistencias.
- Notificación al Comité de Ética de la terminación del ensayo.
- Manejo del medicamento: registro, control de los productos existentes y comparación contra los utilizados; recogida de los excedentes por el promotor.
- Manejo electrónico de los datos.
- Procesamiento estadístico: se realizan todos los análisis estadísticos necesarios.
- Elaboración del Informe final e interpretación de los resultados y su publicación: un ensayo clínico no debe considerarse finalizado hasta que los resultados no están publicados.
- Archivo.

Sobre el archivo y conservación de los documentos una vez terminado el ensayo, es necesario que se conozca y se cumplan estas condiciones:

- Todas las notas primarias y documentos relacionados con la investigación tienen que ser almacenados en el sitio clínico (en lugar seguro y bajo llave). Accesible según especifique la agencia reguladora. Esta es una decisión del promotor (debe ser documentada y enviada al sitio).
- Debe quedar un registro que indique la localización de los documentos y si estos se mueven de lugar también deberá indicarlo. El promotor tiene que saber dónde están todos los registros y documentos en cada momento.
- Los documentos deben conservarse de manera completa y organizada, señalando claramente "no destruir" y especificando la fecha específica durante la cual deben conservarse.

El cronograma. Herramienta de planificación y control del ensayo clínico

El ensayo clínico es un proceso complejo, de ahí que para que se logre el objetivo deseado todas las actividades deben estar organizadas, coordinadas, con un flujo previsto, debe existir un diseño o planificación adecuada. Esto se logra con la confección de un cronograma de trabajo.

El cronograma es una herramienta que permite planificar plazos óptimos de ejecución para cada una de las etapas y actividades del ensayo clínico, además de acotar los tiempos. A su vez forma parte del contrato entre el promotor y el centro coordinador, y entre los sitios clínicos y el centro coordinador o los promotores. Tiene como finalidad la de ajustarse a los periodos de tiempos previstos para lograr velocidad, que es un elemento esencial para lograr la eficiencia. Debe ser lo más realista posible para no propiciar atrasos innecesarios.

Entre los aspectos a tener en cuenta al confeccionar el cronograma del estudio se encuentran:

- La complejidad del protocolo.
- La incidencia de la enfermedad, la disponibilidad de sitios clínicos y los programas de reclutamiento (determinan el tiempo de inclusión).
- El tiempo de tratamiento y seguimiento.
- La duración de otras etapas como manejo de datos, procesamiento estadístico y elaboración del informe final.

En la confección de un cronograma de ensayo clínico se debe tener en cuenta la planificación de actividades, tanto secuenciales como concurrentes, de acuerdo con su naturaleza y periodos de tiempo razonables.

El control y seguimiento del cronograma permite identificar los factores que atrasan la conducción del ensayo, tomar decisiones oportunas durante la marcha del ensayo con el objetivo de disminuir el tiempo empleado, establecer un ritmo de trabajo coordinado y garantizar la continuidad del proceso. Resulta indispensable que todas las partes implicadas conozcan y cumplan los periodos de tiempos establecidos.

Premisas para una conducción eficiente de los ensayos clínicos

Existe un grupo de aspectos que resultan claves para lograr la conducción adecuada de un ensayo clínico. Lo que no es más que lograr los resultados del estudio con calidad y con una velocidad adecuada.

Una conducción eficiente del estudio se trata justamente de que tanto las estructuras organizativas como los procesos permitan obtener la mayor precisión y confiabilidad de los datos en el menor tiempo posible.

Para lograrlo, además de los elementos de diseño y de metodología del estudio, la conducción del ensayo clínico debe tener en cuenta:

- La selección adecuada del investigador principal.
- Selección adecuada de los sitios clínicos, con la infraestructura necesaria y la capacidad de aportar equipos de investigación adecuados y dedicados al ensayo, con el correspondiente apoyo y compromiso institucional.
- Establecer estrategias de trabajo adecuadas con todos los equipos de trabajo, dirigidas a la definición, comunicación y aceptación de responsabilidades, al entrenamiento y estimulación permanente de los miembros.
- Definir plazos de tiempo realistas y sistemas para el control de su cumplimiento.
- Definir adecuadamente el número de pacientes a incluir por sitios y enfrentar el proceso con estrategias para el reclutamiento de pacientes.
- Empleo de métodos predictivos, preventivos y proactivos para mejorar la conducción.

Indicadores de la conducción de un ensayo clínico

La organización de un ensayo clínico tributa a su adecuada conducción, de lo contrario, los resultados no se obtendrán en el momento esperado o no tendrán la calidad requerida.

La inadecuada organización de un sitio para conducir un ensayo clínico puede llevar a numerosas descoordinaciones entre los miembros del equipo de trabajo y de ahí a que no se logre, por ejemplo, completar la inclusión de pacientes en el tiempo establecido, la que en ocasiones extiende excesivamente la duración del ensayo. Igualmente pueden existir pacientes incluidos, pero mal informados

que no cumplan el tratamiento indicado, existir un alto número de abandonos, o pacientes que no puedan realizarse los exámenes complementarios por mala gestión de los recursos o por ausencia del personal necesario. Se pueden presentar mala atención a las visitas de monitoreo, mala calidad de la documentación y una notificación y reporte inadecuados de los eventos adversos serios y las posibles reacciones adversas.

Cuando en un ensayo clínico hay desorganización se comete, por lo general, un gran número de desviaciones y violaciones que pueden llegar incluso a invalidar sus resultados.

En todo caso, la influencia de los aspectos organizativos siempre se refleja en los indicadores de la conducción del ensayo:

- Tiempo para documentar la aprobación ética.
- Tiempo para incluir el primer paciente una vez que se realiza la visita de inicio.
- Tiempo para incluir a todos los pacientes.
- Número de pacientes incluidos por mes.
- Número que pacientes que cumplen con los criterios de selección.
- Número y causa de interrupciones del estudio y de los pacientes que abandonan voluntariamente el estudio.
- Número y tipo de violaciones del protocolo de las Buenas Prácticas Clínicas.
- Consistencia con las políticas y procedimientos.
- Calidad de los datos. Limpieza y exactitud.
- Resultados de la monitorización.
- Tiempo de respuesta a los aspectos señalados en el monitoreo.
- Tiempo para la corrección de datos.
- Tiempo y calidad en el cumplimiento de los requisitos de documentación y reporte de los datos de seguridad, reporte de eventos adversos serios y reacciones adversas serias.
- Entrenamiento estándar del personal.

La adecuada planificación del ensayo, que incluye el establecimiento de la estructura organizativa de acuerdo con los propósitos de la investigación, el establecimiento de un cronograma de actividades coordinadas, el seguimiento y control de este cronograma y de indicadores de la marcha del estudio pueden incidir positivamente en la identificación de los aspectos que necesitan revisión y ajustes para la conclusión de la investigación en el tiempo esperado y con resultados de calidad científica y éticamente aceptados.

Capítulo 30. Gestión de los ensayos clínicos

María Amparo Pascual López

Enfoque sistémico de la gestión de ensayos clínicos

La gestión de ensayos clínicos tiene como objetivos el diseño, planificación, ejecución, aseguramiento de calidad y de recursos tanto humanos como materiales, médicos y no médicos, control de la marcha, recolección y manejo de la información de los estudios, procesamiento, análisis estadístico y elaboración de informe final de las investigaciones clínicas encaminadas a evaluar una tecnología de intervención en salud.

Es una aplicación del campo de la gestión de la investigación que se inserta en la gerencia de sistemas y servicios de salud. Tiene sus peculiaridades, necesita de capacitación de los recursos humanos, su especialización en determinadas ramas de las ciencias médicas y no médicas, así como el uso de métodos y herramientas tecnológicas avanzadas de informática y de gestión de la información.

El enfoque sistémico hacia la gestión de la investigación, identifica un grupo de elementos que interaccionan y se relacionan e influyen entre sí. El pensamiento sistémico se concentra más en los procesos que en las estructuras o en las propias salidas del sistema (García Capote, 2015). Según Magnus Karlson (2017) los aspectos clave para las normas de todo sistema de gestión son: contexto, liderazgo, planificación, soporte, operaciones, evaluación y mejora.

Algunos autores consideran el sistema de gestión como un mecanismo regulador para la estructuración, dirección y desarrollo de organizaciones complejas, regula la planificación, aplicación y control de los procesos organizacionales (Jacome Grijalba, 2016). Se parte de una estrategia organizacional que debe tener sus objetivos bien definidos y la organización analiza su entorno y ambiente interno para el alcance de esos objetivos.

La noción de sistema en la esfera de la producción de conocimiento científico se ha estado empleando desde la década de los años ochenta. El sistema de innovación, introducido por Freeman en 1988, ha evolucionado y algunos autores lo enfocan más en la introducción de innovaciones a nivel nacional con énfasis en la relación usuario productor. Se concentra más en las empresas y su capacidad de incorporar el cambio técnico, que en la producción del conocimiento (Pérez, 1991).

Los ensayos clínicos constituyen una metodología para la evaluación e introducción de una tecnología terapéutica o diagnóstica en el campo de la salud. Requiere un enfoque sistémico similar a otro sistema de gestión, por constituir una actividad compleja, multifacética, con participación heterogénea y normas estrictas para preservar la seguridad de la salud de los seres humanos.

El término sistema de gestión de ensayos clínicos que se aborda en la literatura, en inglés *(Clinical Trials Management System)*, se enfoca más hacia las tecnologías de manejo o gerencia de información para hacer la conducción más eficiente.

El sistema de gestión de ensayos clínicos o CTMS se refiere a la información involucrada en todas las etapas y componentes del ensayo clínico y las tecnologías para su obtención y actualización permanente para hacer más rápida y eficiente la conducción.

La mayor parte de los problemas de conducción de los ensayos clínicos en tiempo y de forma eficiente según el presupuesto se le atribuye a la falta de un sistema de gestión de la información (Hublou, 2016).

En el enfoque sistémico, Nieto Licth (2013) propone estos pasos:

- Identificar un sistema del cual el objeto por explicar es una parte.
- Explicar el comportamiento o las propiedades:
  - Del sistema.
  - Del objeto en términos de su función o papel dentro del sistema.

Teniendo en cuenta los pasos descritos, identificamos un sistema del cual el objeto por explicar es el ensayo clínico, este sistema se reconoce como sistema de gestión de ensayos clínicos. Es posible describir las propiedades del sistema y explicar el comportamiento de todos y cada uno de los elementos en términos de su función o papel dentro del sistema. La visión es mucho más abarcadora que el término Sistema de gestión de ensayos clínicos más reconocido en el ámbito de los ensayos clínicos y que solo se refiere a la gestión de información para la mejor conducción (Hublou, 2016).

La concepción como sistema se basa en que la organización de la investigación clínica tiene los elementos y la interacción que componen un sistema de gestión y requiere de la lógica de la creación de valor y de innovación en la organización que lo lleva a cabo (Nieto Licht, 2013).

De acuerdo con la visión de Hamel y Breen (2009) la innovación en el contexto actual se relaciona en cuatro niveles: la innovación operativa, la innovación en productos y servicios, la innovación estratégica y finalmente la innovación administrativa, enfatizando que aunque todas son importantes, ante escenarios muy complejos, la innovación administrativa es única por su capacidad de aportar ventajas.

La gestión de los ensayos clínicos involucra diferentes escenarios, que incluyen elementos protagónicos del sistema:

- Promotor, el que genera o propone las tecnologías que van a ser evaluadas
- Centros de investigación por contrato o las organizaciones que gestionan, coordinan y participan en las diferentes etapas del ensayo clínico para la evaluación de la tecnología
- Agencia reguladora de medicamentos, dispositivos y equipos médicos, que aprueba o no la nueva tecnología.
- Sitios clínicos o de unidades de salud, en donde se confirma o no, su utilidad con todos los requerimientos científicos y regulatorios.

Esto funciona como un sistema que, además, involucra a otros elementos relacionados de alguna manera con el objetivo final de la introducción de la nueva tecnología.

Según Aquiles Gay (2008, un sistema es una agrupación de elementos en interacción dinámica organizados en función de un objetivo y cuenta con:

- Elementos.
- Interacción.
- Organización.
- Objetivo.

La interacción entre los elementos y la organización de estos es lo que posibilita el funcionamiento del sistema.

Los sistemas pueden sustentar procesos, entendidos como conjunto de acciones para alcanzar objetivos (Gay, 2008). Los elementos del sistema de gestión de ensayos clínicos están dados, fundamentalmente, por componentes internos y externos, que conforman escenarios/protagonistas de la gestión. Por otra parte, al aplicar el pensamiento sistémico, concentrado más en los procesos y cómo se articulan dentro del sistema, se identifican procesos internos y externos, todos interactuando entre sí.

Con este fin se desarrollan metodologías y herramientas que contribuyen al alcance de los resultados y le dan carácter de sistema de gestión. El elemento clave es el recurso humano y su formación profesional (Gay, 2008). Como todo sistema, cuenta con entradas/recursos y salidas/ resultados (Cedeño, Suárez, *et al*., 2011). En los procesos de conversión, los elementos pueden cambiar de estado, las entradas en salidas, lo cual agrega valor y utilidad a las entradas al convertirse en salidas.

El sistema de gestión de ensayos clínicos tiene como entrada fundamental la información de la tecnología que se va a evaluar, los métodos para hacerlo y todo lo necesario para obtener como salida los objetivos a alcanzar y la información que avale que es una tecnología eficaz y segura. En estos tipos de sistema, por lo general, los recursos se aplican en las entradas, tanto estas como los recursos para alcanzar los objetivos y para evaluar la eficacia, se consideran como costos.

Componentes del sistema de gestión de ensayos clínicos a nivel internacional

En los sistemas de gestión de la investigación clínica se han identificado, por algunos autores, componentes que resultan indispensables para lograr los objetivos que se persiguen. Califf (2009) le denomina *sistema de investigación clínica* y considera que la red de sitios clínicos se ha subestimado como componente del sistema de investigación clínica.

Aunque otros autores reconocen la importancia de contar con acciones que faciliten la conducción de los ensayos clínicos, no todos lo identifican como sistema. Resulta pertinente darle un enfoque gerencial y denominarle *sistema de gestión de ensayos clínicos*.

Todos los componentes desempeñan una función primordial en las versiones más sencillas del sistema Pocock (2004) identifica al centro coordinador y red de sitios clínicos como componentes esenciales.

Algunos países han construido una estructura que facilite la gestión de los ensayos clínicos. En febrero de 2005 se estableció con fondos del Departamento de Salud de Inglaterra, la Red de Investigación Clínica del Reino Unido (UKCRN), una infraestructura de servicios de salud de clase mundial para apoyar la investigación clínica en todo el país. Consiste en un conjunto administrado de redes de investigación clínica, que inicialmente cubren áreas temáticas prioritarias: cáncer, salud mental, medicamentos para niños, diabetes, derrames cerebrales y demencias, enfermedades neurodegenerativas y la atención primaria. La estrategia de investigación y desarrollo del National Health System: "Mejor Investigación para mejor salud", lanzada en enero de 2006, introduce planes para extender las redes a otras áreas, permitiendo que la investigación se lleve a cabo en todo el espectro de enfermedades y necesidades clínicas. Esto se conoce como la Red de Investigación Integral de National Health System para Inglaterra e incluye una guía de ayuda dirigida a todos los involucrados en la conducción de los ensayos clínico, para hacer su trabajo más eficiente y agradable (Farrell, 2006).

Más recientemente, después de varios años de insistir en la necesidad de mejorar las estructuras para la exitosa realización de ensayos clínicos, Califf (2009) muestra un "pobre sistema de ensayos clínicos" que resulta lento, caro, no confiable, que no responde a las inquietudes de la mayoría de los pacientes y poco atractivo para los médicos y autoridades de salud. Propone una nueva visión de la estructura de los sitios clínicos que los convierte en redes interactivas integradas, con una conducción más eficiente, un intercambio entre sitios y la posibilidad de compartir los datos.

Los componentes dentro del sistema no pueden ser considerados por separado, sino como parte de un todo con permanente interacción entre estos. Se seleccionan

los considerados indispensables a nivel internacional, independientemente que según el contexto, pueda incluirse algún otro que facilite o haga más eficiente todo el sistema y sus salidas. De forma general son:

- Promotores (industria farmacéutica, academia y autoridades salud).
- Centro coordinador de ensayos clínicos.
- Agencia reguladora.
- Comités de ética de investigación.
- Estructura para coordinación en red de los sitios clínicos.
- Red de sitios de investigación clínica.

Existe una permanente interacción entre los componentes del sistema que, a través de los procesos, tanto interno como externos, están encaminados a la obtención de los resultados y alcance de los objetivos.

Procesos involucrados en el sistema de gestión de ensayos clínicos en el ámbito internacional

Antecedentes y evolución

Los ensayos clínicos se enfocaron inicialmente solo en el diseño y metodología de la investigación, posteriormente la atención se extendió a la aplicación de estándares (Buenas Prácticas Clínicas) y posteriormente a la organización y conducción, sobre todo teniendo en cuenta el carácter multicéntrico de la gran mayoría.

Si a eso se le suma el advenimiento en las últimas décadas del siglo xx de un gran número de tecnologías, sobre todo en el campo de la informática y telemática, emerge una nueva especialidad en el campo de la investigación clínica: los ensayos clínicos aplicados. Esta nueva disciplina, surgida en la primera mitad de la década de los años noventa, ha agrupado todos los temas de interés para la obtención de resultados en el menor tiempo posible y con la mayor eficiencia y calidad. En el 2004, los editores publican de nuevo un artículo escrito por Olmstead, aparecido en el primer ejemplar de 1992.

Algunos de los temas contemplados en esta disciplina son:

- Diseño y metodología, aseguramiento de la calidad, tecnología de apoyo y conducción de los ensayos clínicos.
- Aspectos regulatorios y éticos de la investigación clínica.

Procesos del sistema de gestión de ensayos clínicos

Los temas enunciados se pueden identificar como procesos dentro del sistema de gestión de ensayos clínicos. Estos pueden ser externos e internos.

Los procesos externos no forman parte directa de la acción de los protagonistas del sistema, pero influyen de forma sustancial en su totalidad. Los principales son:

- Aspectos regulatorios de los ensayos clínicos.
- Evaluación ética y transparencia de la investigación:
  - Revisión por los Comités de Ética de la Investigación.
  - Registro Público de Ensayos Clínicos.

Los procesos internos pueden detallarse en la medida que facilite la mejor gestión. Los principales son:

- Evaluación de aspectos regulatorios de un nuevo producto: requerimientos preclínicos y clínicos.
- Diseño y metodología de ensayos clínicos.
- Conducción de ensayos clínicos.
- Aseguramiento de insumos médicos y no médicos en la red de sitios clínicos.
- Manejo de datos, análisis y procesamiento estadístico.
- Aseguramiento del cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas.
- Gestión de calidad.
- Formación de recursos humanos en ensayo clínico.
- Tecnologías de informática y comunicación de apoyo a los ensayos clínicos.
- Gestión de Información científica para los ensayos clínicos.

Sistema de gestión de ensayos clínicos de Cuba

Antecedentes

En Cuba, a partir del desarrollo acelerado de la industria médico farmacéutica y biotecnológica ocurrido en la década de los años ochenta del siglo xx se obtuvieron numerosos productos que requerían asegurar su registro, comercialización y rápida introducción en la práctica médica.

Los ensayos clínicos, de acuerdo con las exigencias internacionales, desempeñan una función fundamental para la obtención del registro sanitario de medicamentos. A inicios de la década de los años noventa, los centros de la industria médico farmacéutica y biotecnológica cubana disponían de un número elevado de productos novedosos e innovadores, con limitaciones para el registro sanitario, comercialización e introducción en la práctica médica. Los ensayos clínicos confrontaban serios problemas en el país, la industria lo coordinaba de forma monocéntrica con los hospitales, con lenta inclusión de pacientes, sin asegurar el cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (Pascual, Jiménez, Torres y Fors López, 2011).

Lage (2012) destaca que la producción de la industria biotecnológica no se podía concebir solo para el mercado

nacional ya que la exportación contribuiría con el desarrollo tecnológico del país. Esto significaba un gran reto ya que la competencia radicaba en países del primer mundo. El desarrollo acelerado y cada vez más competitivo de la industria biotecnológica a nivel internacional y el ambiente regulatorio con las exigencias crecientes, tanto en preclínica como en clínica, obligó a la búsqueda de soluciones para obtener resultados con mayor calidad y eficiencia.

Para alcanzar este propósito se diseñó una organización propia de países desarrollados y sin precedentes en países del tercer mundo. Se creó con características tomadas a partir de la experiencia internacional, adaptada a las condiciones y necesidades del país.

Se consideró factible por contar con una infraestructura en el Sistema Nacional de Salud, con elevada formación profesional y tecnologías de avanzada en las unidades de salud lograda desde la década de los años ochenta (Delgado, 2009; Delgado, 1998). Disponer de un sistema de salud con esas características favorecía la realización de ensayos clínicos multicéntricos a través de una red nacional.

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos surge "con el propósito de diseñar y organizar la ejecución de los ensayos clínicos que evalúan los diferentes agentes, que permitan la comercialización y registro de medicamentos, reactivos, productos biológicos, instrumental, equipos y procedimientos terapéuticos, así como la realización de ensayos comparativos epidemiológicos, todo ello observando con rigor las Buenas Prácticas Clínicas y a un costo razonable".

Sus principales objetivos específicos fueron crear:

– Un centro nacional de ensayos clínicos de alto nivel que organice, conozca y controle los ensayos clínicos de los diferentes agentes que se producen en Cuba con todo rigor y cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.
– Una red de ensayos multicéntricos que cuente con un conjunto de instituciones en las diferentes especialidades en dónde se ejecutarían los estudios.

Durante su evolución, desde 1992 al 2016, se identificaron los componentes y procesos existentes y se crearon los necesarios para alcanzar los objetivos de la organización.

Queda consolidado como sistema de gestión de ensayos clínicos en 2019 con la aceptación por consenso de expertos de la existencia, importancia y funcionamiento de sus componentes y procesos (Pascual, 2019).

Componentes del sistema de gestión de ensayos clínicos en Cuba

Los componentes de un sistema constituyen la estructura en donde se desarrollan los procesos a fin de alcanzar sus objetivos. A continuación se relacionan los que se definieron en Cuba.

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

Es el núcleo central alrededor del cual interaccionan los diferentes procesos y el resto de los componentes entre sí respecto a la investigación clínica. Su misión es llevar a cabo y asegurar los objetivos del sistema de gestión.

Red de coordinación de ensayos clínicos

Integrada por grupos de especialistas encargados de la conducción de los ensayos clínicos en la provincia que le corresponde y subordinada al Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Asegura la descentralización de la coordinación, el aseguramiento de la calidad y el cumplimiento de las normas para la realización de los ensayos clínicos.

Agencia reguladora

Forma parte del sistema de salud, es un componente externo al centro y red de coordinación, que desempeña una función protagónica por su misión de asegurar la protección de la población en relación con los medicamentos, dispositivos y equipos médicos, su seguridad y efectividad demostrada y avalada a través del registro sanitario de los productos medico farmacéuticos.

Comités de ética de la investigación

En salud son indispensables para la evaluación ética de las investigaciones y la aplicación de los principios de revisión externa exigidos en las normas de Buenas Prácticas Clínicas y en la Declaración del Helsinki. La mayor parte radican en las instituciones de salud, otros, en menor cuantía, son centralizados o creados *ad hoc* y de acuerdo con el sistema de evaluación ética se promueve que funcione como una red (Pascual, Lopez, Rodríguez, Jiménez y Hernández, 2016).

Promotor del estudio

Puede ser de tres tipos:

– Industria médico farmacéutica, biotecnológica, equipos o dispositivos médicos.
– Institución académica.
– Autoridad de salud para toma de decisiones de carácter salubrista.

Los tres tipos con idéntico fin, evaluar nuevas tecnología o nuevas intervenciones.

Plataforma para los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud

La constituyen la red nacional de sitios de investigación clínica y las instancias de dirección para el aseguramiento de la ejecución de los ensayos.

Red nacional de sitios de investigación clínica

Es el eje fundamental e imprescindible para la ejecución de los ensayos clínicos en el sistema de salud. La responsabilidad de cada sitio o institución de salud, está recogida en las Normas de Buenas Prácticas Clínicas nacionales y en el Documento de las Américas, Buenas Prácticas Clínicas Armonizadas de la Región.

Instancias de dirección

Están representadas en los diferentes niveles de subordinación de la salud pública, desde el nivel central, provincial e institucional.

Por las características del sistema de salud cubano y las limitaciones de recursos, el componente instancias de dirección, resulta propio del sistema de gestión de Cuba. No está descrito en los sistemas de gestión de investigación de otros países, donde por lo general la responsabilidad de asegurar las condiciones para el ensayo clínico le corresponde a la propia institución (sitio clínico) o a la estructura de red de coordinación de los sitios y se controla por el centro coordinador o por el promotor.

Por otra parte, la inserción del centro de coordinación en el Sistema Nacional de Salud, dentro del área que dirige la ciencia e innovación tecnológica y la posibilidad de interactuar con las autoridades sanitarias en los diferentes niveles resulta una ventaja y oportunidad para el mejor funcionamiento del sistema de gestión.

Procesos externos e internos del sistema de gestión de ensayos clínicos

Un sistema para lograr sus objetivos, se inserta e interactúa en el marco de procesos externos a la organización o componente central. Por otra parte, desarrolla procesos internos propios para la gestión exitosa.

Procesos externos identificados

- Aspectos regulatorios (Normas de Buenas Prácticas Clínicas):
  - Aprobación de solicitud de autorización de inicio.
  - Aprobación de informe final de ensayos clínicos para registro sanitario.
  - Certificación de cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas en las instituciones.
- Evaluación ética y transparencia de la investigación:
  - Evaluación del ensayo clínico por el Comités de Ética de la Investigación.
  - Registro Público de Ensayo Clínico en base de datos certificada por la Organización Mundial de la Salud.
- Aseguramiento de la ejecución de los ensayos clínicos en la red de sitios por instancias de dirección del Sistema Nacional de Salud:
  - Sitio clínico.
  - Instancia provincial.
  - Instancia nacional.

Aspectos regulatorios y certificación de cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas

Es el proceso que se relaciona con las regulaciones farmacéuticas, cuyo cumplimiento es obligatorio en todos los países. Se seleccionaron los subprocesos esenciales en el sistema de gestión de ensayos clínicos.

Los aspectos regulatorios se desglosan en varios subprocesos:

- Solicitud de autorización de Ensayo Clínico según Regulación No. 21/2000 CECMED. Para obtener la autorización del ensayo clínico, el promotor presenta un expediente de solicitud a la agencia reguladora que contempla aspectos fundamentales de tipo administrativo, técnico y científico. Se conforma un expediente que incluye información administrativa, preclínica, clínica, así como el protocolo del ensayo clínico que se propone y el dictamen de aprobación del Comité de Ética de la Investigación. Se puede iniciar solo cuando se recibe la aprobación del ensayo clínico. Esto es válido para la evaluación clínica de nuevos productos o indicaciones que no cuentan con registro sanitario. En los estudios poscomerciales solo se requiere la notificación a la autoridad regulatoria (véase capítulo 36).
- Aprobación de informe final de ensayo clínico para registro sanitario: tiene como objetivo mostrar los resultados del estudio. Este informe final forma parte del expediente del producto que se presenta para obtener el registro sanitario del nuevo producto o nueva indicación de un producto registrado (véase capítulo 10).
- Certificación de cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas en las instituciones: es el proceso por el cual se prepara, evalúa y certifica el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en una institución ya sea sitio clínico o centro de coordinación de ensayos clínicos (Resolución No. 119/2008 y Resolución No. 219/2015 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos). Con este proceso, tal como se declara en el artículo 18 de la Resolución No. 219/2015, el aseguramiento de la calidad de la ejecución de los ensayos clínicos se rige, entre otros, por el proceso de preparación de las unidades asistenciales y declararlas listas para su certificación por Buenas Prácticas Clínicas por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. De

igual forma se deja establecido en el artículo 19 que los procesos de acreditación hospitalaria y certificación por Buenas Prácticas Clínicas que se ejecutan en las unidades asistenciales del Sistema Nacional de Salud estarán integrados y armonizados entre sí.

Evaluación ética y transparencia de la investigación

La evaluación ética de la investigación se relaciona mayormente con la revisión ética de la investigación por terceros, así como la elaboración e implantación de toda la base normativa y metodológica para esta revisión por los órganos correspondientes. La revisión para la aprobación de los ensayos clínicos se lleva a cabo por los Comités de Ética de Investigación**,** uno de los componentes del sistema de gestión (véase capítulo11).

La transparencia de la investigación se relaciona con el acceso público de la información de los ensayos clínicos, de forma íntegra y cabal. Una de las formas de asegurar la transparencia es el Registro Público de Ensayos Clínicos que recoge los ensayos clínicos en una base de datos. Este registro debe estar avalado por la Organización Mundial de la Salud. Cuba fue el primero en tener este tipo de registro en español en la región y el primero en español e inglés en el mundo (véase capítulo 12).

Aseguramiento de la ejecución de los ensayos clínicos por las instancias de dirección

Es el proceso que contribuye a la ejecución de los ensayos clínicos con todas las condiciones materiales y de coordinación en el sitio clínico dentro de todo el sistema de salud.

Se consideró la necesidad y oportunidad de establecerlo como proceso, para obtener resultados con mayor velocidad y eficiencia en la ejecución. Se llevan a cabo a tres niveles:

– Aseguramiento en el sitio clínico: este proceso está apoyado en las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, que define la responsabilidad institucional del sitio clínico en donde se ejecuta el ensayo clínico para su realización, de forma conjunta con el investigador principal y el equipo de investigación. La dirección de la institución, como máxima responsable, debe:
  - Garantizar todas las condiciones y recursos para la realización exitosa del estudio.
  - Rechazar el estudio si tiene razones válidas para hacerlo.
  - Asegurar su ejecución, desde todos los puntos de vista en caso de aceptarlo,
  - Firmar un convenio entre el sitio clínico y el centro coordinador, en donde aparecen las obligaciones de cada parte.
  - Rendir cuenta a la instancia superior del sistema de salud y solicitar el apoyo necesario con los recursos o coordinaciones que no les sea posible a nivel institucional.

  Esto se lleva a cabo en instituciones de los tres niveles de atención: terciaria, secundaria y primaria (Resolución 435/2017 del Ministerio de Salud Pública).
– Aseguramiento a nivel provincial: la dirección provincial de salud tiene estas obligaciones:
  - Conocer los ensayos clínicos que se llevan a cabo en su provincia.
  - Asegurar el cumplimiento de las responsabilidades de la dirección del sitio clínico.
  - Garantizar los recursos materiales o insumos médicos que se corresponden a la práctica médica y que por alguna razón no estén disponibles en el sitio clínico.
  - Gestionar los recursos no disponibles con el nivel superior en caso de no disponer de estos en la provincia.
  - Apoyar en el funcionamiento eficaz del equipamiento médico del sitio clínico que se requiere para el diagnóstico.
  - Coordinar con otras instituciones para exámenes o tratamientos no disponibles en el sitio, ya sea en la propia provincia o en otra.
– Aseguramiento a nivel nacional: los ensayos clínicos propuestos por la industria nacional o extranjera para la evaluación de los nuevos productos o tecnologías deben ser sometidos a la consideración del más alto nivel de dirección del sistema de salud desde el inicio de su planificación para su aprobación.

  En este proceso, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica, valoran de forma conjunta la factibilidad, prioridad y pertinencia de su ejecución antes de ser sometidos a la dirección del organismo (artículo 3 de la Resolución No. 14/2018 del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos).

  Una vez aprobados, existe un compromiso por el Sistema Nacional de Salud para el aseguramiento a nivel nacional, a través de la planificación del presupuesto requerido en dichas investigaciones (Resolución No. 435/2017 del Ministerio de Salud Pública).

  La Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica es la máxima responsable de la investigación a nivel nacional en el sistema de salud y en relación a los ensayos clínicos tiene estos deberes:
  - Interactuar con el área de asistencia médica, con el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y con la instancia superior de la industria farmacéutica, el Grupo Empresarial BioCubaFarma,

para asegurar que los ensayos clínicos se realicen de forma eficiente.

- Apoyar al centro coordinador en su gestión, así como en las diferencias que puedan surgir en la red de sitios clínicos, en el área de asistencia médica y con los promotores.
- Convocar a los promotores a la presentación de los ensayos clínicos que tengan previsto iniciar al año siguiente para la evaluación de la pertinencia y la planificación del presupuesto requerido en las investigaciones.

El área de asistencia médica es la encargada de:

- Garantizar el cumplimiento de los ensayos clínicos que realizan las instancias de atención médica que le corresponden a nivel nacional y provincial.
- Asegurar los recursos y coordinaciones que no estén al alcance de la dirección provincial y sea indispensables para los ensayos clínicos.

Procesos internos definidos

Evaluación de aspectos regulatorios de un nuevo producto: requerimientos preclínicos y clínicos

Antes de iniciar los estudios en humanos es necesario que el promotor deje explícita la estrategia de evaluación clínica y el programa clínico del producto, en el cual se contemplan los objetivos, las indicaciones, factibilidad, tipos de estudios, secuencia, cronogramas, coste y propósitos de registro sanitario e introducción en el mercado (véase capítulo 36).

En la etapa de planificación de un ensayo clínico y antes de iniciar el protocolo se debe contar con la información esencial del producto médico farmacéutico, procedente de los estudios de la etapa preclínica.

Debe contener toda la información relacionada con el producto en investigación y la enfermedad objeto de estudio que permita el diseño más apropiado para evaluar el comportamiento del producto en la indicación seleccionada.

Por otra parte, para avanzar en los diferentes estadios de la evaluación clínica, desde los estudios de exploración farmacológica hasta la confirmación terapéutica, se requiere evaluar la información de los estudios clínicos anteriores para corroborar que está completa y que sus resultados son suficientes para pasar al siguiente estudio.

En el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos se evalúa esta información durante la solicitud de servicio de diseño y conducción del ensayo clínico para corroborar que está listo para su inicio.

Diseño y metodología de ensayos clínicos

El diseño de los estudios puede ser asumido por el promotor, por el centro de investigación por contrato o por ambos de forma conjunta, con la participación de los investigadores clínicos.

La mayor parte de los estudios son de tipo experimental, controlados, aleatorizados y su diseño se relaciona con el propósito de la evaluación y sus objetivos, descritos en la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización E8 Consideraciones Generales para Ensayos Clínicos (ICH E8, 1997) ya sea la seguridad, la exploración farmacológica, la confirmación terapéutica o el estudio poscomercial.

Este proceso incluye la confección del protocolo, que depende de los objetivos del estudio y que recoge en el diseño, los aspectos científicos, éticos, metodológicos, estadísticos, manejo de datos y recolección de la información. Existen guías para su confección y también para su evaluación (Chan, Tetzlaff, Altman, Laupacis, Gøtzsche, Krleža-Jeric *et al.*, 2013). Se elabora de forma multidisciplinaria, con diferentes perfiles profesionales y especializaciones, que incluyen médicos, estadísticos, farmacéuticos entre otros (Véase capítulo 9).

Se redactan y revisan las versiones sucesivas hasta concluir el protocolo que se presenta a los Comités de Ética de la Investigación de cada sitio clínico.

Una vez aprobado y rectificado según las sugerencias del Comité de Ética de la Investigación se prepara la versión final para presentar a la autoridad regulatoria para su aprobación (si procede la solicitud de autorización de inicio) o su notificación.

Organización y conducción de estudios multicéntricos

El proceso de organización y conducción de un ensayo clínico depende de la complejidad del estudio y de su carácter monocéntrico o multicéntrico. La conducción multicéntrica se lleva a cabo por el centro coordinador, la red de coordinación y la red multicéntrica de sitios clínicos (véase los acápites "Premisas para una conducción eficiente de los ensayos clínicos" e "Indicadores de la conducción de un ensayo clínico").

El ensayo clínico consta de etapas descritas en el acápite "Etapas de un ensayo clínico, cronograma, momentos claves":

- Planificación: elaboración de protocolo y preparación de la ejecución.
- Ejecución.
- Manejo de datos y análisis estadístico.
- Informe final.

Cuenta con un plan estratégico, cronograma para las etapas, control de su cumplimiento e identificación de limitaciones, barreras y obstáculos que limiten su realización exitosa.

En el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos se desarrollaron puestos de trabajos especializados y pro-

pios de este tipo de actividad como gerentes de proyectos, asistentes de investigación clínica, responsables de manejo de datos, responsables de análisis estadístico, auditores de la calidad, entre otros que permiten las actividades de planificación y el control en todas las etapas (véase capítulo 34).

De igual forma se desarrollaron sistemas automatizados de información estadística que contribuyen al control de la conducción y evaluación de la eficiencia en el proceso: tecnologías de informáticas y comunicación de apoyo a los ensayos clínicos y sistema de información de estadística de ensayos clínicos (véase capítulo 35).

Aseguramiento de insumos médicos y no médicos en la red de sitios clínicos

El aseguramiento de los insumos médicos y no médicos conlleva la planificación, adquisición y distribución de recursos necesarios para la ejecución de un ensayo clínico. Se efectúa teniendo en cuenta las necesidades del ensayo en los diferentes sitios participantes y manteniendo la calidad de los productos objeto de distribución.

La *planificación de recursos* es el conjunto de actividades que asegura los recursos necesarios indispensables, disponibles y no disponibles en los ensayos clínicos, tomando en cuenta las características de la infraestructura de diagnóstico y tratamiento de cada hospital con el objetivo que se disponga de los reactivos e insumos en las cantidades y calidad necesarias.

Los recursos indispensables se determinan durante la elaboración del protocolo del ensayo clínico. Se realiza una evaluación inicial a los sitios clínicos para profundizar acerca de la disponibilidad de estos, si se corresponden con la práctica médica habitual o si se requiere algún recurso de uso exclusivo para la investigación.

La *adquisición de recursos* es el conjunto de actividades que se realiza para la obtención de los insumos que no están disponibles y que son necesarios para la adecuada ejecución de los ensayos clínicos.

Si forma parte de la práctica médica y no está disponible de forma regular en las instituciones de salud, se adquieren por el centro coordinador para asegurar su disponibilidad de forma estable.

Si el insumo médico o no médico no forma parte de la práctica médica habitual, debe ser financiado o suministrado por el centro promotor.

La distribución de los recursos no disponibles es responsabilidad del promotor o del centro coordinador que lo represente, según se acuerde en el contrato del servicio. Existen dos modalidades para la distribución: a través de la cadena de distribución del promotor y a través de la cadena de distribución de medicamento del Ministerio de Salud Pública, gestionado, controlado y supervisado por el centro coordinador.

Manejo de datos, análisis y procesamiento estadístico

El manejo de datos se concibe desde la planificación del ensayo clínico; se diseña el cuaderno de recogida de datos de acuerdo con los requisitos del protocolo, los objetivos e hipótesis planteadas y los diferentes usuarios de ese cuaderno; todo esto en función de las bases de datos donde será almacenada la información y a partir de las cuales se realizará el procesamiento estadístico (véase capítulos 13 y 19).

El proceso electrónico de los datos comienza desde el inicio de la ejecución del ensayo clínico. En esta parte del proceso se desarrolla el sistema para la entrada de datos (bases de datos) con todas las especificaciones del protocolo y del ensayo. Estas bases de datos pasan por un proceso de validación, requisito exigido por las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, que garantiza que las mismas almacenarán correctamente los datos de los pacientes incluidos en el estudio. Una vez validado el sistema se procede a la entrada de datos doble, a lo que le sigue un proceso de revisión-corrección de los datos introducidos a las bases. Una vez terminado este proceso las bases de datos son sometidas a un control de calidad para determinar si están aptas o no para el procesamiento estadístico.

Existe otra modalidad de entrada de datos remota, la que se hace de forma directa por el investigador clínico desde la institución asistencial a través de un sistema de trasmisión electrónica de datos. En Cuba se han desarrollado sistemas que permiten esta forma de llenado, lo que implica un cambio en las estrategias convencionales de monitoreo.

El análisis y procesamiento estadístico se desarrolla desde el diseño hasta la interpretación de los resultados. En el diseño se define la hipótesis, el tamaño de muestra, la forma de aleatorización, las reglas para la decisión de detener o no tempranamente el estudio y los métodos estadísticos a utilizar de manera que la evaluación de la respuesta se realice de la forma más eficiente a partir de las variables que se quieren evaluar y que la inferencia sea adecuada.

Las consideraciones del diseño estadístico y métodos de análisis a utilizar en un estudio son plasmadas dentro de los acápites específicos de estadística del protocolo (tamaño de muestra, aleatorización y plan de análisis estadístico) (véase capítulo 9). Esto se hace según las pautas que establecen las guías que definen los requisitos para investigaciones biomédicas, desarrolladas por expertos de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E-3, E-6 y E-9) y que contribuye al cumplimiento de los estándares de calidad establecidos por las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.

El procesamiento estadístico se realiza con los datos recogidos en la etapa de manejo de datos. Para este proceso utiliza métodos computacionales o *software* que

constituyen una valiosa herramienta de trabajo por la complejidad de la implementación de la teoría subyacente en estos procesos. Los datos se analizan según el diseño estadístico previsto, puede incluir diversidad de técnicas que varían y siempre son dependientes del tipo de diseños que se utiliza y la realidad de los datos a mano.

Cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y el aseguramiento de calidad de los ensayos clínicos

El aseguramiento de la calidad en un ensayo clínico es un proceso que tiene como propósito contribuir y verificar por parte del centro coordinador, la aplicación y el cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, estándares internacionales que exigen las agencias reguladoras de medicamentos para la obtención de resultados válidos que permitan la aprobación del registro sanitario del producto evaluado.

Las actividades fundamentales que contribuyen al cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y que forman parte del sistema de gestión de ensayos clínicos de Cuba son:

- Entrenamiento de todos los investigadores que participan en los ensayos clínicos en curso a través de talleres y cursos, nacionales e internacionales de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.
- Evaluación por parte de un comité de calidad del protocolo del ensayo clínico en las diferentes etapas de su elaboración, si cumplen con los principios y los requisitos que se recogen en las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, relacionados con el diseño según los objetivos, aspectos éticos a señalar dentro del protocolo del estudio, consentimiento informado, evaluación ética por un Comité de Ética de la Investigación, definición de responsabilidades, los eventos adversos y documentación, entre otros.
- Gestión y seguimiento por parte del centro coordinador de la evaluación y dictamen de rechazo o aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación de cada institución. Asegura que se cumplan los requerimientos, plazos de tiempo y la información que debe contener su dictamen.
- Programa y ejecución de monitoreo para cada ensayo clínico de los sitios propuestos a participar, a través de visitas de evaluación inicial y una vez aprobado cada sitio, visitas de inicio, de control de calidad y de cierre. Se complementa con la conformación de carpetas para cada ensayo clínico por parte de los monitores, lo que permite cumplir y verificar las exigencias de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.
- Programa de auditoría externa por parte de los auditores de la Unidad de Calidad, que responde directamente a la dirección de la organización e incluye todas las etapas del ensayo clínico, así como todos sus participantes tanto del personal del centro, la red de coordinación y los sitios clínicos.

Sistema de Gestión de Calidad: diseño, implementación y certificación

El Sistema de Gestión de calidad según las normas ISO 9001:2008 con fines certificables se diseñó e implantó en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos en el 2008 (Álvarez, 2011) y se ha mantenido y recertificado por las autoridades nacionales e internacionales durante más de 10 años.

Es un proceso liderado por el Departamento de Calidad y que cuenta con la voluntad política de la dirección del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, de la que depende directamente. Esto le da un carácter independiente a la evaluación de la calidad de los otros procesos internos y externos relacionados con el estudio. Las principales actividades que forman parte de este proceso son:

- Programa de aseguramiento de la calidad consistente en la revisión, aprobación y control de los procedimientos documentados de trabajo.
- Sistema de documentación con procedimientos de trabajo para estandarizar diversas actividades del proceso, como las referidas a la solicitud del servicio científico-técnico, las de planificación, ejecución, el manejo de datos, el procesamiento estadístico y las de terminación del ensayo clínico.
- Auditorías a la documentación, a los sitios clínicos, al manejo de datos y a la red de coordinación, encaminadas a detectar no conformidades en los ensayos.

Formación de recursos humanos

Desde la creación de la organización de ensayos clínicos, el proceso de formación y perfeccionamiento de los recursos humanos se consideró fundamental, dada la complejidad y especificaciones metodológicas del proceso de diseño y conducción de ensayos clínicos. Fue necesario realizar un conjunto de actividades encaminadas a la formación, tanto de los especialistas del centro y de la red de ensayos clínicos como de los investigadores clínicos y el equipo de trabajo de los ensayos clínicos a nivel de las instituciones de salud en donde se llevaban a cabo los estudios.

Inicialmente se impartieron seminarios, talleres, conferencias especializadas y cursos para la preparación del personal involucrado en la actividad clínica. Posteriormente se elaboró un programa de Perfeccionamiento en Buenas Prácticas Clínicas, de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos y de Análisis Estadístico, entre otros, dirigido a los investigadores y especialistas de la Red Nacional de Coordinación de Ensayos Clínicos.

Ante la importancia de este proceso, en el 2000 la institución creó en su estructura una instancia que se ocuparía del desarrollo académico tanto en el perfeccionamiento de posgrado y progresivamente en la formación académica.

En esta etapa (2000 al 2009) se da inicio al desarrollo del proceso de superación con un enfoque sistémico. Hernández refiere que se partió de un diagnóstico y se elaboró una "Estrategia curricular para el desarrollo y actualización de los recursos humanos en ensayos clínicos" con una visión multidisciplinaria integral. Uno de los elementos básicos que se tuvo en cuenta fue la identificación de las necesidades de aprendizaje (Hernández, 2016).

En el 2004 se elaboró, presentó y aprobó un proyecto de desarrollo para llevar a cabo esa estrategia (Hernández y Pascual, 2004).

Ese mismo año se incorpora y aprueba una nueva misión al Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos en su objeto social: la realización de cursos de posgrado, un diplomado docente nacional y una maestría en ensayos clínicos para profesionales (Resolución No. 157/2004 del Ministerio de Economía y Planificación).

En la tercera etapa (2010 al 2015) se continuó el desarrollo de la estrategia y se implementó la formación académica, particularmente la maestría de ensayos clínicos, la cual se concibió de forma tal que se pudiera continuar a la obtención del grado científico, con un esquema de escalera certificativa de posgrado.

En el 2015 se emiten los "Principios del perfeccionamiento de los ensayos clínicos en Cuba" (Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, 2015), en el principio 10 se expresa "el Cencec continuará el programa de perfeccionamiento de los recursos humanos del Sistema Nacional de Salud en materia de ensayos clínicos a través de cursos presenciales, virtuales y lo hará extensivo a las especialidades médicas más vinculadas al ensayo clínico".

En 2017 se recoge en la Resolución No. 435 del Ministerio de Salud Pública en su capítulo VI dedicado a la formación de recursos humanos que el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos:

- Diseña, establece e implementa los programas de capacitación en la temática de ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud.
- La ejecución de los programas de capacitación para el personal del Sistema Nacional de Salud que participe en los ensayos clínicos se realiza según las necesidades identificadas y considerando estos aspectos:
    - Capacitación dirigida a personal del Sistema Nacional de Salud que participa en ensayos clínicos contratados por promotores nacionales y extranjeros, la cual está sujeta a procesos de contratación para su cobro.
    - Capacitación dirigida a personal del Sistema Nacional de Salud que participa en ensayos clínicos por encargo estatal, la cual no está sujeta a cobro

El proceso de formación de recursos humanos atraviesa de forma horizontal todos los componentes y de forma vertical todos los procesos. Resulta indispensable para la salida de resultados con la eficiencia y calidad que requieren los ensayos clínicos.

Tecnologías de informáticas y comunicación de apoyo a los ensayos clínicos

La conducción de los ensayos clínicos se hace más difícil en la actualidad dada las exigencias regulatorias cada vez más complejas y el reto que enfrentan las industrias farmacéuticas en cuanto a eficiencia y calidad. Se requiere de herramientas que apoyen todos los procesos y brinden la información precisa para la toma de decisiones y la obtención de resultados con calidad y en tiempo.

Los sistemas de conducción de ensayos clínicos conocidos también como *Clinical Trial Management System* (CTMS) se basan en la obtención y utilización de información actualizada a través de la aplicación de tecnologías de informática y comunicación, que brinde una mirada dentro y que facilite la búsqueda de soluciones a los problemas que se presentan en la conducción de los ensayos clínicos y acelerar y hacer más eficiente todas las etapas de la investigación.

Pueden ser tecnologías de propósito general o específico. En las tecnologías de uso general el principal uso es para establecer una mejor comunicación y búsqueda de información. Para este fin se auxilia o apoya en sistemas automatizados de información para la planificación y control de la conducción de los ensayos clínicos

Las de uso específico son sistemas automatizados de información para la planificación y control de la conducción de los ensayos clínicos. Contribuyen a optimizar el diseño, conducción, ejecución, procesamiento de datos y análisis estadístico, así como la obtención, almacenamiento y envío de datos de forma electrónica (Dagalur, 2016).

En el sistema de gestión de ensayos clínicos de Cuba, desde muy temprano en su desarrollo, se crearon herramientas para la planificación y control de los ensayos clínicos. En la actualidad se dispone de un sistema de información que apoya el logro de estos propósitos (véase capítulo 35).

Gestión de información científica

La gestión de información es el proceso mediante el cual se identifica, selecciona, clasifica, evalúa, sintetiza, organiza y disemina información. Puede ser interna o externa.

Entre la información externa destaca la información científica y su gestión constituye la piedra angular en la investigación científica. La revisión de la literatura se ubica en la fase conceptual de la investigación para la construcción de su marco teórico, la determinación de su alcance y la elaboración definitiva de sus objetivos, y también en la fase interpretativa para contrastar los resultados con investigaciones similares y analizar la validez e importancia de los resultados obtenidos (véase capítulo 2).

La elaboración del protocolo de un ensayo clínico ubicado en la etapa de planificación del estudio y del informe final en la etapa de terminación, son las actividades fundamentales para las cuales se concibe la gestión de información científica.

En el sistema de gestión de ensayos clínicos de Cuba se cuenta para enfrentar este proceso, con una unidad que tiene como misión fundamental diseñar y ofrecer productos y servicios de información para satisfacer las necesidades de información relacionadas con el diseño y conducción de ensayos clínicos e investigaciones afines. Para asegurar la participación de todo el personal involucrado en los ensayos clínico se realizan actividades de capacitación y desarrollo de habilidades y competencias informacionales para mejorar las prácticas en el uso de fuentes y recursos de información.

Interacción entre componentes y procesos para alcanzar los objetivos

La interacción entre los elementos y la organización de los mismos posibilita el funcionamiento del sistema. Gay refiere: "En los conceptos de interacción y organización está implícito el concepto de estructura. Lo que diferencia a un sistema de un mero agregado o conjunto, es la estructura, esto es, un conjunto de relaciones entre componentes del sistema" (Gay, 2008).

Los componentes solos no constituyen un sistema si no se tienen en cuenta las múltiples interacciones entre sí y los procesos que contribuyen a alcanzar los objetivos. Cada componente y proceso en su relación influye en los demás y a la vez se ven afectados por los otros. Esto es uno de los aspectos fundamentales que lo convierte en sistema. A la vez pueden estar anidados como subsistema en otro sistema mayor de forma total o parcial, lo que le da un carácter de abierto. Por ejemplo, el sistema de gestión de ensayos clínicos esta insertado en el sistema de salud y tiene componentes y procesos que no forman parte de este, pero resultan esenciales en el sistema. La industria farmacéutica, aunque no forma parte del sistema de salud, es un componente indispensable en la evaluación clínica de un nuevo producto o nueva indicación.

Las personas resultan vitales en esta interacción y son protagonistas desde sus diferentes escenarios y roles: en los procesos que están encaminados a obtener el registro sanitario de un producto y su introducción en la práctica médica y en su rol como paciente que contribuye a la evaluación y obtención de la información que permite el registro sanitario.

El sistema de gestión de ensayos clínicos de Cuba tiene sus peculiaridades y la mayor parte de los componentes son similares a otros sistemas a nivel internacional. Contempla promotores de la industria nacional o extranjera, académicos y de las autoridades de salud con finalidades diferentes, pero con similitud en los procesos para alcanzar como objetivo la evaluación clínica de la nueva intervención.

La peculiaridad de los componentes en el sistema de gestión de ensayos clínicos en Cuba responde, entre otros factores, a las características del Sistema Nacional de Salud único y con cobertura nacional.

El sistema de gestión de ensayos clínicos tiene varios componentes que interactúan entre sí (Fig. 30.1). Se observan las entradas y salidas, sus relaciones y los flujos, la mayor parte conformada por información y energía. En el enfoque sistémico lo que interesa fundamentalmente es lo que el sistema recibe y lo que entrega. La entrada y salida del sistema se puede representar de esta forma:

- La entrada inicial contempla la información correspondiente al producto o intervención a evaluar, recogido en un expediente que contiene la química farmacéutica, preclínica y resultados clínicos previos, necesarios para la elaboración del protocolo y sus anexos que después son sometidos a la agencia reguladora para su autorización.
- La salida final resulta de la aprobación o no de los resultados del ensayo clínico para continuar en otra fase o si ya concluyó todas las fases, la obtención del registro sanitario si los resultados son favorables. En caso de un estudio de poscomercialización, los resultados de seguridad a mayor escala y de efectividad como resultado de su evaluación en la práctica médica que serán de utilidad en la población de pacientes.

Los objetivos de los diferentes componentes pueden obtenerse a través de procesos que se integran para los fines de cada uno. La interacción entre componentes (industria médico farmacéutica biotecnológica y el sistema de salud) para alcanzar los objetivos del sistema a través de los procesos (Fig. 30.2), en la que se destaca que a partir de todo el sistema de gestión, hay salidas que persiguen objetivos para la industria (registro sanitario y estudios posmercado) y salidas que a la vez conducen a objetivos para el sistema de salud (introducción y extensión en la práctica médica de nuevas tecnologías). Con la mayor parte de los mismos procesos se alcanzan objetivos de interés para ambos grupos de componentes.

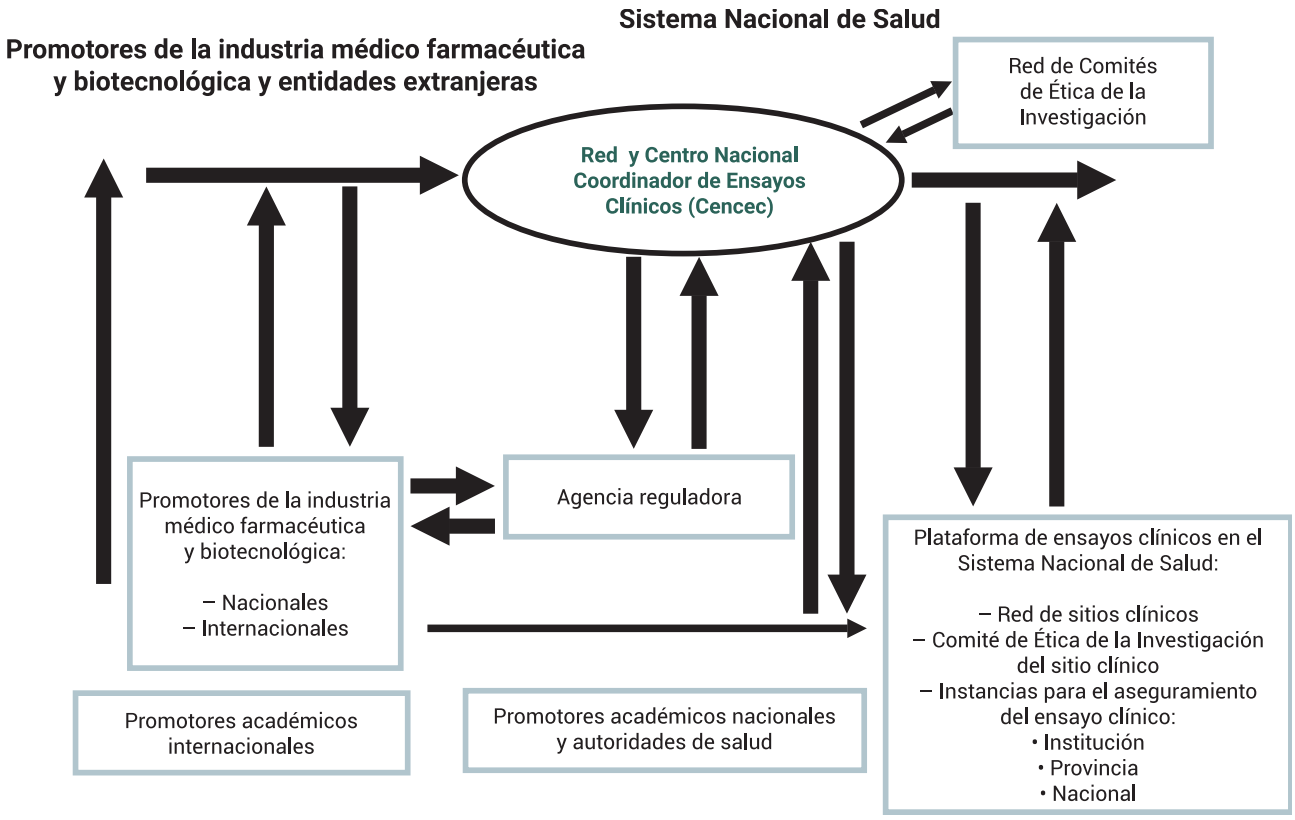


Fig. 30.1. Principales componentes en el sistema de gestión de ensayos clínicos en Cuba.

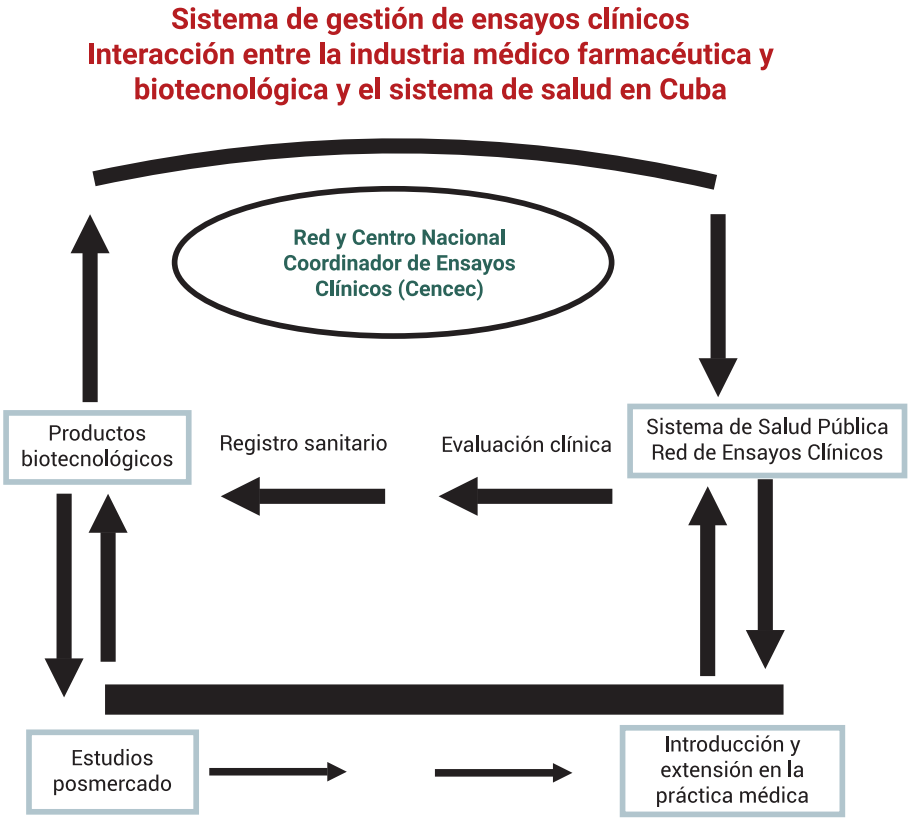


Fig. 30.2. Gestión de los ensayos clínicos. Objetivos del sistema a alcanzar.

Etapas del ensayo clínico y el desarrollo de los procesos internos y externos en cada una

Planificación: elaboración y presentación del protocolo

- Evaluación de aspectos regulatorios de un nuevo producto: requerimientos preclínicos y clínicos.
- Diseño y metodología del ensayo clínico: redacción de las diferentes versiones de protocolo.
- Gestión de la información: búsqueda de información para elaboración de protocolo: construcción de su marco teórico, determinación de su alcance y elaboración definitiva de sus objetivos.
- Manejo de datos, análisis y procesamiento estadístico: diseño estadístico y de manejo de datos, elaboración de los cuadernos de recogida de datos.
- Aseguramiento de insumos médicos y no médicos en la red de sitios clínicos: planificación.
- Organización y conducción del ensayo clínico: cronograma, plan magistral y programas de reclutamiento de pacientes.
- Aspectos éticos en los ensayos clínicos: revisión del protocolo y sus anexos por el Comité de Ética de la Investigación.
- Cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y aseguramiento de calidad de los ensayos clínicos: monitoreo, visitas de contacto, visitas de evaluación inicial.
- Aspectos regulatorios: aprobación de solicitud de autorización de inicio

Planificación: preparación de la ejecución

- Diseño y metodología del ensayo clínico: modificación del protocolo según las sugerencias de la agencia reguladora.
- Organización y conducción de estudios multicéntricos: talleres de unificación de criterios, actualización de cronograma, implementación de sistema de aleatorización y programa de control de la conducción.
- Aseguramiento de insumos médicos y no médicos en la red de sitios clínicos: adquisición y distribución.
- Manejo de datos, análisis y procesamiento estadístico: impresión y reproducción de cuadernos de recogida de datos o implementación de entrada remota, elaboración de bases de datos.
- Cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y aseguramiento de calidad de los ensayos clínicos: monitoreo: visitas de inicio y programación de visitas de control de calidad y auditorías.

Ejecución

- Cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y aseguramiento de calidad de los ensayos clínicos: monitoreo: visitas de control de calidad y auditorías.
- Organización y conducción de estudios multicéntricos: actualización de cronograma, programa de reclutamiento de pacientes, control de cumplimiento de cronograma y control de reclutamiento de pacientes: incluidos y no incluidos con las causas de no inclusión, pérdida de pacientes y posibles causas.
- Aseguramiento de insumos médicos y no médicos en la red de sitios clínicos: mantener la distribución y control de los insumos médicos y del producto de investigación.
- Manejo de datos: llenado y recolección de la información, inicio de la entrada de datos en las bases de datos (según sea manual o virtual).
- Aspectos éticos en los ensayos clínicos: seguimiento del ensayo clínico por el Comité de Ética de Investigación y obtención del consentimiento informado.

Manejo de datos, análisis estadístico y elaboración de informe final

- Manejo de datos: recolección de los cuadernos de recogida de datos, revisión y entrada en bases de datos dobles, verificación de la calidad de la información.
- Cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y aseguramiento de calidad de los ensayos clínicos: monitoreo: visitas de cierre y auditorías.
- Aseguramiento de insumos médicos y no médicos en la red de sitios clínicos: control y recogida del producto de investigación no usado.
- Análisis estadístico: plan de tabulación, procesamiento y análisis estadístico, interpretación de los resultados.
- Gestión de la información: búsqueda de información actualizada para elaboración del informe final: fase interpretativa para contrastar los resultados con investigaciones similares y analizar la validez e importancia de los resultados obtenidos.
- Informe final: redacción de informe final, interpretación y análisis de los resultados.
- Aspectos éticos en los ensayos clínicos: revisión por el Comité de Ética de la Investigación del informe final y sus anexos.

Procesos que son horizontales o que influyen de forma indirecta en todas las etapas

- Sistema de gestión de calidad: diseño, implementación y certificación.
- Formación de recursos humanos.
- Tecnologías de informática y comunicación de apoyo a los ensayos clínicos.

Evaluación del sistema de gestión de los ensayos clínicos

La evaluación de un sistema de gestión se realiza a través de indicadores. Se usan para evaluar una organización o un ensayo clínico determinado. Pueden ser clasificados como indicadores de estructura, de proceso y de resultados.

En un sistema de gestión de ensayos clínicos la estructura se corresponde con los componentes, por lo que los indicadores evalúan el funcionamiento los componentes del sistema. Por ejemplo: uno de los componentes, las organizaciones o centros de investigación por contrato utilizan indicadores para medir su eficiencia y calidad.

Los procesos del sistema de gestión de ensayos clínicos, tanto externos como internos se evalúan a través de indicadores. Por ejemplo: la evaluación de la conducción de un ensayo clínico, si logra resultados con calidad, en tiempo y con el presupuesto planificado, se realiza a través de un grupo de variables que permiten medir, predecir y tomar decisiones durante la conducción.

Los resultados se miden al final de cada proceso o a la salida final de todos los procesos en un sistema. También sirve de base para la selección por los promotores (industria farmacéutica) del que resulte idónea ya que se aplica un grupo de indicadores que les permite pronosticar con cuál de estos, se prevé los mejores resultados.

La selección de los países para la realización de los ensayos clínicos fuera del país de origen del centro de investigación por contrato o de la industria farmacéutica, utiliza otra serie de indicadores que facilita escoger aquellos en que se pronostique una conducción exitosa y con buenos resultados.

La mayor parte de estos indicadores son similares, aunque algunos se apliquen para pronóstico y selección del centro de investigación por contrato o países y otros se usen de forma continua en cada uno de los ensayos clínicos para medir su eficiencia y calidad. Algunos ejemplos de indicadores son:

- De la calidad de la conducción del ensayo clínico por el centro de investigación por contrato:
  - Reclutamiento: pacientes incluidos/total planificados por sitio y total.
  - Cumplimiento de cronograma: cronograma cumplido /cronograma planificado.
  - Recolección: cuadernos de Recolección de información recogidos en tiempo/ total recogidos.
- De los resultados globales de la organización que conduce en todas sus etapas un ensayo clínico:
  - Ensayos clínicos que terminaron en tiempo del total.
  - Productos médico farmacéuticos que lograron su registro sanitario del total presentado a la agencia reguladora.
  - Productos médico farmacéuticos que lograron ser extendidos y con impacto en la salud del total de productos en ensayo clínicos.

Los ensayos clínicos en la actualidad no se conciben de forma aislada y monocéntrica salvo excepciones. La complejidad de los procesos involucrados y los diferentes escenarios obligaron a la búsqueda de un enfoque sistémico. La creación y desarrollo de un sistema, facilita y contribuye a mejores resultados en los ensayos clínicos que se requieren tanto para el registro sanitario como para su introducción y extensión en la práctica médica. La experiencia cubana muestra como este enfoque integra todos los componentes y procesos a fin de lograr los objetivos de los ensayos clínicos.

Capítulo 31. Conducción de los ensayos clínicos en los sitios clínicos

Rosa María Ortiz Reyes

Se hace necesario, antes de abordar el tema de conducción de ensayos clínicos en los sitios clínicos, recordar que el ensayo clínico es una investigación experimental, donde el sujeto de investigación es el ser humano, ya sea voluntario sano o un enfermo, estas dos condiciones hacen que este tipo de investigación tenga que ser abordada cumpliendo todos los requisitos científicos, metodológicos, normativos, éticos y morales que garanticen la seguridad y el respeto a las personas sobre las cuales se investiga (véase los capítulos 4, 5, 6, 7, 8 y 11).

Tomando en consideración lo expresado se hace necesario evaluar la factibilidad de un centro o servicio para ser seleccionado como sitio clínico para conducir un ensayo clínico.

A continuación se relacionan los elementos a tomar en cuenta en la evaluación de la factibilidad:

- El ensayo debe ser conducido en un sitio que esté certificado o acreditado.
- El sitio debe disponer de un número suficiente de pacientes posibles a reclutar.
- El personal médico y técnico que conducirá el estudio debe estar debidamente calificado tanto en su especialidad como en temas de ensayos clínicos y Buenas Prácticas Clínicas.
- Disponer de los recursos materiales necesarios.
- Disponer de la infraestructura necesaria para garantizar la buena marcha del estudio.

Resulta de interés ver cada uno de estos elementos por separado.

El ensayo debe ser conducido en un sitio que esté certificado o acreditado

En la actualidad resulta necesario demostrar que el proceso de ensayos clínicos se realiza cumpliendo los estándares de las Buenas Prácticas Clínicas, independiente de los objetivos del ensayo.

Cuando un sitio clínico se somete al proceso de certificación o acreditación tiene que demostrar la trazabilidad de todo el proceso en la institución y los diferentes aspectos de garantía de la calidad que se han establecido. La acreditación hace énfasis en los procesos de mejora continua de la calidad en aspectos críticos para la buena conducción de un ensayo clínico.

Si se toma en cuenta que el ensayo clínico se desarrolla dentro de la asistencia médica, un centro seleccionado para realizar ensayos clínicos debe ofrecer una asistencia médica de calidad y que de manera indirecta, el hecho de elevar los estándares de calidad en el ensayo clínico, contribuyen a elevar la calidad de la asistencia médica que se ofrece a los pacientes, que es la misión principal de toda institución de salud.

En Cuba desde principios de los años 2000, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos organizó un proyecto para preparar en Buenas Prácticas Clínicas a los sitios clínicos que realizan ensayos clínicos, de forma tal que estos pudieran solicitar a la agencia reguladora cubana, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, el proceso de certificación. El trabajo conjunto del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en este sentido, ha permitido a diferentes instituciones hospitalarias y otros centros de salud del país, contar y mantener, la condición de certificación en Buenas Prácticas Clínicas con procesos de recertificación.

El principal reto en la actualidad es extender este proceso a un número mayor de unidades del Sistema Nacional De Salud, para garantizar que en un futuro cercano todos los ensayos clínicos que se conduzcan en el país se realicen en sitios clínicos certificados.

El sitio debe disponer de un número suficiente de pacientes posibles a reclutar

Los ensayos clínicos desde su planificación consideran un cronograma de realización, que se debe cumplir para garantizar la buena marcha del estudio y la pertinencia y actualización de los resultados cuando haya finalizado. Un aspecto esencial para el cumplimiento del cronograma es que el reclutamiento de pacientes se cumpla según lo programado y para esto el sitio clínico debe ser capaz desde la planificación del ensayo, tomar en cuenta cómo se puede garantizar la fuente de pacientes a reclutar. Para ello debe establecer diferentes mecanismos organizativos, que van desde divulgar el ensayo en la propia institución, facilitar la inscripción en la institución a pacientes que puedan ser posibles candidatos para el estudio, hasta establecer alianzas con otras instituciones para recibir pacientes.

Este aspecto debe ser evaluado particularmente en cada centro y para cada ensayo, considerando la incidencia y prevalencia de la enfermedad que se aborda en el ensayo y la accesibilidad de los pacientes al centro.

Es aconsejable consultar registros o bases de datos existentes que puedan orientar sobre la disponibilidad de pacientes según la enfermedad que será objeto del ensayo clínico. Como se realiza, por ejemplo, en los ensayos clínicos

en oncología la utilización de la información proveniente de los registros de cáncer, los cuales deben estar actualizados.

Estos análisis permiten realizar una evaluación del total de pacientes que pueden ser reclutados para elaborar una propuesta realista, pero que a la vez satisfaga las necesidades del estudio.

En otros capítulos de este libro se han tratado los temas relacionados con los ensayos clínicos multicéntricos y los centros reclutadores, que son elementos a tener en cuenta cuando se planifica el número de pacientes necesarios a incluir en un ensayo clínico.

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos de Cuba tiene una vasta experiencia en organización de ensayos clínicos con una red de coordinadores en todo el país, que ha permitido garantizar el reclutamiento adecuado en los ensayos que se conducen en Cuba.

Calificación del personal médico y técnico que conducirá el estudio

El personal médico y técnico que conducirá el estudio debe estar debidamente calificado tanto en su especialidad como en temas de ensayos clínicos y Buenas Prácticas Clínicas.

El ensayo clínico es una investigación experimental, por lo que resulta imprescindible que el personal que formará parte del equipo de investigación tenga una alta calificación técnica en su especialidad, así como haber recibido formación en los temas de ensayos clínicos y Buenas Prácticas Clínicas.

Los comités de ética de la investigación en las instituciones tienen la responsabilidad de revisar el *curriculum vitae* actualizado de cada miembro del equipo de investigación para constatar que poseen la calificación y las competencias necesarias para abordar el estudio.

Los sitios clínicos deben tener establecido un plan de capacitación que garantice la formación y actualización del todo el personal médico y técnico para participar en los ensayos clínicos.

Este plan de capacitación se debe confeccionar considerando las particularidades de cada miembro del equipo para lograr su adecuada formación y la actualización, permitiendo no solo elevar las competencias, si no también mejorar el desempeño.

Las diferentes actividades de formación se pueden planificar por el propio sitio o en coordinación con otros centros, como promotores o centros coordinadores, en el caso de Cuba, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, con vasta experiencia en el posgrado de esta actividad. Todo esto permite desarrollar actividades de capacitación programadas ya sea a través de cursos, entrenamientos, diplomados, maestrías u otras modalidades.

En este aspecto existe una gran experiencia en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba, que a lo largo de 45 años ha mantenido un plan de formación de recursos humanos para la investigación. En un principio se realizó en centros de excelencia extranjeros fundamentalmente en países de Europa, como Francia, España, Suiza, Suecia y Alemania, por no existir, en esos momentos, la experiencia en el país.

Posteriormente se creó un sistema de formación continua a través de entrenamientos y cursos que organiza el instituto cada año. Se incluyó en el diseño curricular de la especialidad de oncología la disciplina de ensayos clínicos. Se propicia, además, la participación de investigadores del instituto en cursos y maestrías organizadas por otros centros cubanos, en cursos precongresos sobre estos temas, en los programas de los congresos de oncología y en los talleres de diseño y conducción de ensayos clínicos organizados por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Todas las iniciativas que en este sentido puedan organizar los sitios clínicos tienen un impacto positivo en que la conducción de los ensayos clínicos se realice según las exigencias de la Buenas Prácticas Clínicas. Ningún esfuerzo en este sentido es en vano y los investigadores que al principio pueden mostrar cierta reticencia a recibir la formación, terminan apreciándola y comprenden como les ha permitido mejorar sus competencias.

Disponer de los recursos materiales necesarios

Este aspecto, aunque pueda parecer obvio, no puede dejar de tomarse en cuenta porque es necesario que tanto el equipo de investigación como la dirección de la institución de salud estén seguros que antes de iniciar el ensayo disponen de todos los recursos materiales que se requieren para su realización, que muchas veces pueden ser diferentes de los utilizados en la práctica médica habitual o necesitarse mayor cantidad según los requerimientos del estudio, lo que debe estar escrito en el protocolo del ensayo.

Resulta de mucha importancia tener en cuenta todos los insumos tanto médicos como no médicos desde reactivos e insumos, como material informático, hasta material de oficina.

Disponer de la infraestructura necesaria para garantizar la buena marcha del estudio

Este aspecto se refiere a tener disponibilidad de una infraestructura apropiada para el desarrollo del ensayo

y que la misma cumpla con las exigencias de las Buenas Prácticas Clínicas, para lograr estar certificada. Se debe disponer de: consultas y salas de hospitalización, farmacia, laboratorio clínico, imagenología y otros medios diagnósticos que resulten necesarios, como el servicio de anatomía patológica, por ejemplo, en los ensayos clínicos de oncología, además de contar con departamentos de archivo, electromedicina y metrología.

Capítulo 32. Reclutamiento de pacientes en un ensayo clínico

Yisel Ávila Albuerne
Yamile Cachimaille Benavides

En 1970, el americano Louis Lasagna describió un fenómeno muy conocido, la incidencia de pacientes disponibles decrece abruptamente cuando el ensayo clínico comienza y retorna a sus niveles originales tan pronto como este termina. El efecto o ley de Lasagna plantea que: "En cualquier ensayo clínico, la incidencia de la enfermedad estudiada se reducirá a 10 % del estimado original, una vez iniciada la inclusión de pacientes".

El acceso a una población de pacientes bien informada es la clave para un rápido reclutamiento y altos índices de retención en un ensayo clínico. Los pacientes se involucran en la ejecución de un ensayo clínico con la firma del consentimiento informado.

Según reportes de la literatura entre el 15 y el 20 % de los sitios clínicos nunca incluyen un paciente, el 30 % lo hacen por debajo de las expectativas (5 % de los pacientes evaluables), el 20 % son reclutadores promedio (25 % de los pacientes evaluables) y el 30 % son altos reclutadores (70 % de los pacientes evaluables), por lo que solo el 30 % de estos sitios clínicos realiza el 70 % del trabajo previsto en el ensayo clínico. Kremidas reportó que el 80 % de los ensayos clínicos falla en lograr la inclusión de pacientes en tiempo, mientras que el 50 % de los sitios clínicos incluye solo un paciente o no incluye pacientes (Kremidas, 2011).

El reclutamiento de pacientes, de acuerdo con el Medidata Insights™ Metrics Warehouse, con más de 6 000 ensayos clínicos de más de 100 patrocinadores, en Europa del Este y la región Asia Pacífico, en la que disminuyó de 30 % en el 2011 a 17 % en el 2012. Sin embargo, en América del Norte se observó, en el mismo periodo de tiempo, un aumento de 38 % a 53 %. El reclutamiento en ensayos clínicos en cáncer sigue el mismo patrón, con un acentuado decrecimiento en el 2012 en Europa del Este y Asia Pacífico, mientras aumenta en América del Norte de 31 % en el 2011 a 41 % en el 2012.

Las causas principales relacionadas con los problemas de reclutamiento que se refieren con mayor frecuencia son el aumento en el número de ensayos clínicos, la planificación inadecuada del ensayo clínico, la mayor complejidad en el diseño del ensayo clínico, incluyendo la de los criterios de selección, la sobreestimación del reclutamiento desde una fuente en particular, la competencia por los pacientes, la poca habilidad de comunicación del investigador clínico o coinvestigadores, la disminución del número de nuevos investigadores clínicos y la falta de capacidad para implementar las estrategias de reclutamiento rápidamente, si este es lento.

Desde la etapa de planificación y elaboración del protocolo de investigación se establecen estrategias que garanticen la correcta selección de la muestra en el periodo de tiempo previsto, según el cronograma del estudio. La inclusión de pacientes en un ensayo clínico se debe enfocar como un proceso (Fig. 32.1) que comienza al lograr captar la atención de los pacientes e incluir a los que otorguen su consentimiento y resulten elegibles. Este proceso termina cuando los pacientes incluidos completan todas las evaluaciones previstas en el protocolo de investigación.

Teniendo en cuenta la población a estudiar y la indicación o enfermedad a las que va dirigido el producto en investigación, durante la confección del protocolo de ensayo clínico se realizan las visitas previas a los sitios clínicos, según lo descrito en el capítulo 22. En este periodo se conoce el interés del sitio clínico, de los servicios e investigador clínico y coinvestigadores, y se identifican las necesidades de capacitación o actualización en temas afines a la norma de Buenas Prácticas Clínicas, ensayo clínico y la indicación en estudio. Además, se verifica la disponibilidad de los recursos humanos y materiales para cumplimentar en la frecuencia prevista los exámenes y las evaluaciones establecidas en el protocolo. También se define el número potencial de pacientes a incluir en el ensayo clínico.

El diseño del protocolo en investigación, con el cálculo del tamaño muestral y el cronograma del ensayo clínico, así como la selección del sitio clínico y de los investigadores, son los elementos que permitirán definir un ritmo de inclusión por sitio clínico. El investigador clínico responsable de cada sitio clínico debe emitir, avalar y firmar un compromiso de inclusión.

El proceso de inclusión de pacientes tiene, por tanto, un carácter multifactorial. Este abarca desde el diseño del ensayo clínico, la selección, preparación y el inicio de la ejecución en los sitios clínicos con el equipo de investigador clínico y coinvestigadores, hasta la evaluación inicial e inclusión y retención de pacientes. Se han identificado factores que afectan este proceso, que pueden depender tanto del promotor y del sistema de salud, como del sitio clínico, el investigador y hasta del propio paciente y su familiar.

Factores que intervienen en el reclutamiento de posibles pacientes:

- Que dependen del promotor y del sistema de salud:
  - Selección errónea del nivel de atención de salud a considerar.
  - Sitios clínicos insuficientes, considerando el tamaño muestral calculado.
- Que dependen del promotor, del sistema de salud y del investigador.

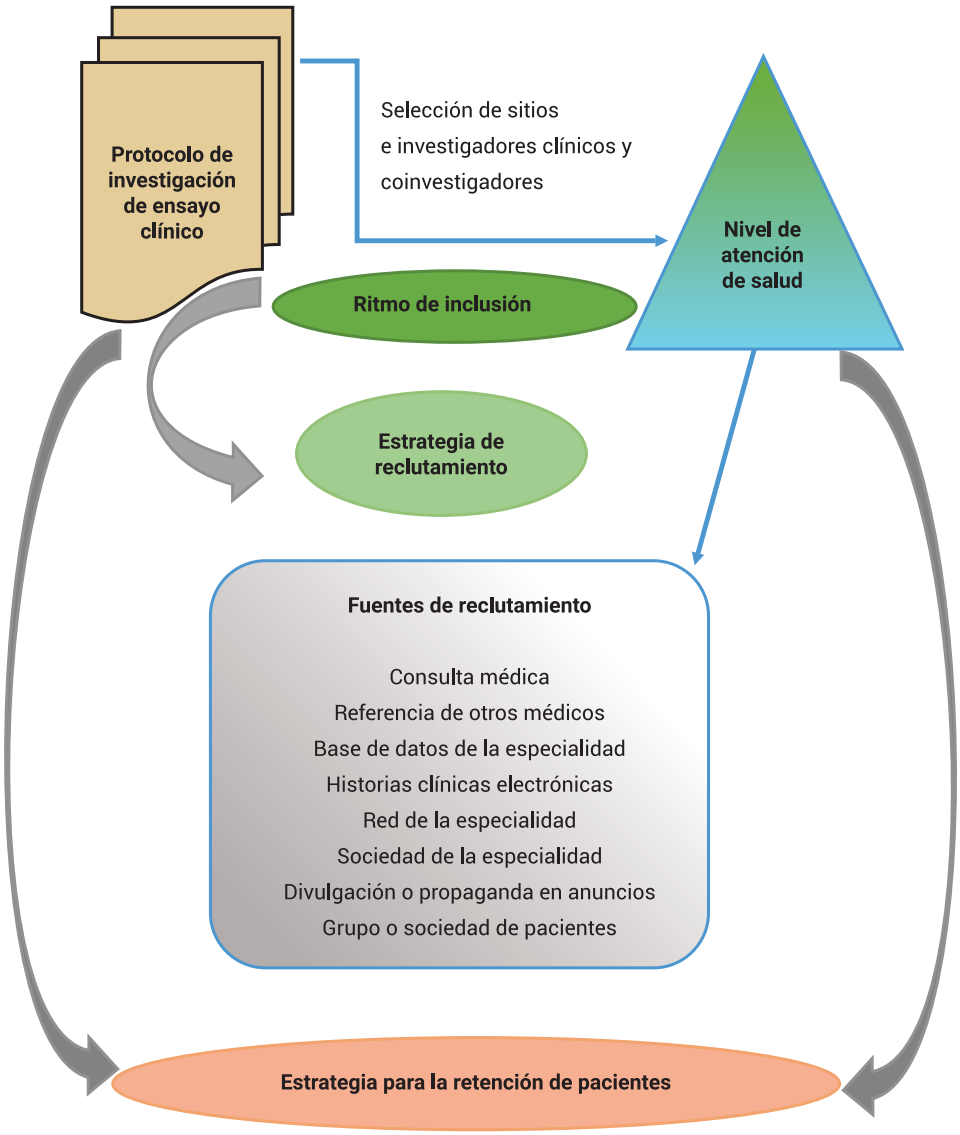


Fig. 32.1. Elementos a considerar para el reclutamiento y la retención de pacientes en un ensayo clínico.

- Escasa o nula divulgación a la población a considerar para el ensayo clínico, respecto al producto en investigación o a ensayos clínicos en fases previas con el producto o en la enfermedad en estudio.

– Que dependen del sitio clínico:
  - Escasa afluencia de pacientes al sitio clínico de investigación, debido a la baja incidencia o prevalencia de la enfermedad en estudio o incluso a un subregistro.
  - Recursos humanos, materiales y financieros insuficientes para cumplimentar una estrategia de reclutamiento elaborada previamente.
  - Planificación errónea del tiempo destinado por el equipo de investigador clínico y coinvestigadores a la selección de la muestra en estudio.
  - Ubicación geográfica del sitio clínico respecto al lugar de residencia o trabajo del paciente, que conspira por las dificultades con la transportación.
  - Ejecución de más de un ensayo clínico en la misma indicación terapéutica.
– Que dependen del investigador:
  - Conducción de más de un ensayo clínico por un mismo investigador clínico responsable e incluso con coinvestigadores comunes a otros equipos involucrados en otros ensayos clínicos.
  - Insuficiente motivación o coordinación entre los investigadores clínicos y coinvestigadores de los diferentes servicios a involucrarse en la selección de los pacientes.

Factores que afectan la obtención de consentimiento informado:

- Que dependen del promotor y del investigador:
  - Mal diseño de la hoja de información al paciente.
- Que dependen del investigador:
  - Procedimiento erróneo durante la solicitud del consentimiento de participación al paciente por investigador clínico y coinvestigadores.
  - Desconocimiento o manejo inadecuado de la información del producto en investigación por investigador clínico y coinvestigadores.
  - Desconocimiento o manejo inadecuado de la información del protocolo en investigación por investigador clínico y coinvestigadores.
- Que dependen del paciente y su familiar:
  - Percepción errónea del paciente o la familia respecto a la participación en un ensayo clínico como sujeto en investigación, ya sea por desconocimiento, preocupación, inquietud o temor.
  - Incomprensión de los objetivos del protocolo de investigación del ensayo clínico que se propone por el paciente o la familia.
  - No motivación o desinterés evidente del paciente o la familia ante la propuesta del ensayo clínico.

Factores que afectan la evaluación inicial de los pacientes:

- Que dependen del promotor y del investigador:
  - Criterios de selección, de inclusión o de exclusión, no acorde con el diseño, específicamente con la fase del ensayo clínico.
- Que dependen del sistema de salud y del sitio clínico:
  - Barreras tecnológicas para el diagnóstico de la enfermedad en estudio.
  - Recursos materiales insuficientes para cumplimentar los exámenes y las evaluaciones iniciales.

Factores que afectan la retención de los sujetos en el ensayo:

- Que dependen del promotor:
  - No disponibilidad del producto en investigación en el sitio clínico por no suministro del centro promotor.
- Que dependen del promotor, del sistema de salud y sitio clínico:
  - No disponibilidad de otros tratamientos requeridos como terapia concomitante.
  - Recursos materiales insuficientes para cumplimentar los exámenes y las evaluaciones previstas durante el tratamiento, seguimiento y al finalizar el estudio, según proceda por el protocolo.
- Que dependen del sistema de salud y del sitio clínico:
  - Dificultades o problemas con la planificación y ejecución del presupuesto hospitalario.
  - Ubicación geográfica del sitio clínico respecto al lugar de residencia o trabajo del paciente, que conspira por las dificultades con la transportación.
- Que dependen del sistema de salud:
  - No creación de asociación de pacientes, según la enfermedad diagnóstico.
- Que dependen del paciente:
  - Incomprensión o comprensión inadecuada del esquema de tratamiento por el paciente.
  - Incomprensión o comprensión inadecuada de los tipos y la frecuencia de los exámenes y evaluaciones a cumplimentar por el paciente.
  - Incomprensión o comprensión inadecuada de la frecuencia de las consultas médicas por el paciente.

La demora en el reclutamiento de pacientes y la no retención de los mismos, compromete la validez científica y el poder estadístico de los resultados de un ensayo clínico. Además, prolongan el periodo previsto para la investigación y el desarrollo de un producto en investigación, el momento esperado para alcanzar su posible registro y lograr su posterior comercialización y constituyen una amenaza para la industria farmacéutica.

La experiencia en el proceso de inclusión conlleva a establecer estrategias para lograr el reclutamiento de pacientes en el tiempo planificado:

- El contacto con la red de la especialidad según la enfermedad en estudio: este intercambio tiene como objetivo solicitar una opinión favorable o no con relación a los sitios clínicos, servicios y especialistas propuestos para participar en la ejecución de un ensayo clínico. A través del mismo surgen, incluso, nuevas propuestas.
- La evaluación inicial e inclusión de pacientes centralizada en un sitio clínico: la institución debe reunir las condiciones idóneas, tanto de recursos humanos como materiales. A este sitio se deben remitir pacientes con la enfermedad en estudio desde los sitios clínicos identificados como remisores.

  En el caso de los ensayos clínicos en oncología favorece la inclusión la existencia de una consulta centralizada por localización del tumor (órgano o sistema de órganos). En ensayo clínico que comprenden otras especialidades, si es necesario, se puede crear una consulta médica para la selección de pacientes según el protocolo de investigación.

  A la dirección de los sitios clínicos se comunica oficialmente la necesidad e importancia de involucrar a los especialistas del servicio seleccionado en la remisión

de pacientes y de ofrecer inicialmente la información mínima imprescindible para asegurar una remisión de pacientes válida para el ensayo clínico. La desventaja en este caso consiste en que estos médicos no tienen acceso periódico a información del ensayo clínico ni se los retroalimenta con los resultados de sus pacientes, lo que influye en la no remisión o no continuidad de la remisión de casos.

- El diseño y la conducción de ensayo clínico en el nivel de la atención primaria de salud: la realización de ensayo clínico en la atención primaria de salud facilita el acceso del paciente al sitio clínico y favorece su retención al existir una relación médico-paciente más estrecha. Además, se evidencia una mejor adherencia al tratamiento, asistencia a las consultas y el cumplimiento de los exámenes y las evaluaciones que se le indican.
- La divulgación o propaganda, de un ensayo clínico a iniciar o en ejecución, a través de los medios de difusión masiva y las tecnologías de información y comunicación: en ocasiones se ha implementado, pero específicamente en Cuba no aparece como una actividad a cumplimentar en las etapas de planificación, ejecución y terminación de un ensayo clínico. Se reconoce la necesidad de educación y comunicación sobre ensayo clínico a la población general. También se puede involucrar a la red telemática cubana de salud Infomed como medio de divulgación de los ensayos clínicos y al Centro Nacional de Educación y Promoción para la Salud en los mensajes que se ofrezcan sobre ensayo clínico.
- El diseño y la redacción de la información dirigida al paciente, de conjunto con el investigador clínico principal u otro investigador clínico y coinvestigadores del servicio de la especialidad, contribuye a mejorar su estructura y a concretar su contenido: no obstante, aún se emplea, tanto en la información que se ofrece escrita como en la oral, un lenguaje de difícil comprensión por personas de los más diversos niveles socioculturales. Para mejorar estas habilidades se debe capacitar en estrategias comunicativas a los profesionales vinculados al diseño y a la conducción de ensayo clínico.

El reclutamiento de pacientes constituye un paso limitante en la etapa de ejecución de un ensayo clínico. Las estadísticas muestran que en el ámbito internacional entre el 70 % y el 90 % de los ensayos clínicos extienden su periodo de inclusión. Esta situación conlleva al incumplimiento del cronograma y repercute en el costo del estudio. La estrategia para el reclutamiento de pacientes en un ensayo clínico debe formar parte del protocolo de investigación. De forma similar se debe definir una estrategia para la retención de pacientes, a considerar a partir del momento que se incluya el primer paciente. Esta debe contemplar las actividades a realizar por el equipo de investigación para cumplimentar los procedimientos descritos respecto al tratamiento y la evaluación de cada paciente incluido en el estudio.

Un grupo de acciones estratégicas, definidas en la literatura como las más recomendadas, para atraer a pacientes y poner el ensayo clínico al alcance de pacientes potenciales, requiere del conocimiento de la población a estudiar. Estas acciones se deben implementar previas al inicio del estudio. A continuación se mencionan tres de ellas.

Caracterización adecuada de la población a estudiar

Describir el perfil de la población a partir de la cual se debe seleccionar la muestra a estudiar. Este análisis debe estar en correspondencia con los criterios de selección (inclusión y exclusión). Además, deben considerarse variables como el tiempo, el espacio y la persona, en base a las fuentes de información demográfica, los resultados de estudios epidemiológicos, sociológicos y de otros estudios estadísticos, así como a consultas a otros profesionales. También debe tener como objetivo identificar en esa población cómo se comporta la enfermedad a estudiar, qué nivel de conocimiento se tiene sobre los ensayos clínicos, y si estaría dispuesta e interesada en involucrarse como sujeto en investigación.

Estudios de mercado

Localizar o ubicar la mayor cantidad de pacientes elegibles y reportar variables tales como: total de población por territorio, tasas de incidencia y de prevalencia de la enfermedad según ubicaciones geográficas. Describir la población a estudiar, incluyendo familiares y amigos, en relación con sus prioridades, estilos y hábitos de vida, así como a su percepción respecto a la participación en un ensayo clínico como sujeto en investigación, su nivel de conocimiento, preocupación, inquietud o temor al respecto. Considerar los medios de difusión masiva que escucha y presta atención y las tecnologías de información y comunicación que utiliza.

Programa de comunicación y educación

Facilitar la educación al paciente posible a incluir en el ensayo clínico, mediante diferentes materiales, a través de personal capacitado en técnicas comunicativas y empleando las tecnologías de información y los diversos medios de

difusión masiva. Esta información debe tener en cuenta los datos sobre la condición médica o enfermedad del paciente, el producto en investigación y los ensayos clínicos en fases previas con el mismo producto o en la enfermedad en estudio, así como explicaciones respecto a qué implica el hecho de involucrarse en un ensayo clínico como sujeto en investigación.

Este tipo de actividad puede impartirse como charlas, dirigido tanto a los pacientes potenciales como a la comunidad médica que trabaja en la promoción y educación para la salud. Además, puede propiciar la interacción en las redes sociales, comunitarias y sociedades de pacientes. El programa y todo material educativo se deben presentar, analizar, discutir y aprobar por el Comité de Ética de la Investigación vigente durante la conducción del ensayo clínico en cada sitio clínico.

Otro grupo de acciones importantes se dirigen a fortalecer la estructura física, ocupacional, financiera y organizacional para el desarrollo de los ensayos clínicos, para mejorar el proceso de su conducción.

A continuación, se relacionan algunas de las implementadas en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos:

– Evaluación de la factibilidad del ensayo clínico en cada sitio clínico, teniendo en cuenta la disponibilidad de los recursos humanos, materiales y financieros, se exploran sus facilidades estructurales y físicas, el potencial de pacientes para el ensayo clínico y la capacidad para reclutarlos. De forma similar se consideran los procedimientos definidos y el tiempo requerido por consejos y comités institucionales para el análisis, la discusión y emisión de los correspondientes dictámenes respecto a la revisión de la documentación del ensayo clínico. Las alternativas de solución pueden contemplar estas opciones:
    - Apertura de sitios clínicos con mayor afluencia de pacientes, al considerar la ubicación geográfica o el nivel de atención de salud.
    - Reorganización de consultas existentes, implementación de una consulta centralizada o creación de una consulta para el ensayo clínico.
    - Creación de mecanismos para la remisión de pacientes.
    - No obstante, se debe definir previamente cómo proceder con los pacientes que hayan acudido al sitio clínico y resulten no elegibles. Se debe prever la respuesta a las siguientes interrogantes: ¿cuándo y cómo informar al paciente no seleccionado?, ¿se continuará atendiendo en el servicio?, ¿será remitido de regreso al sitio clínico del cual proviene?
    - Designación de áreas como salas o un número determinado de camas en una sala, cuando el estudio requiera del ingreso o permanencia del paciente para su tratamiento o evaluación en el sitio clínico.
    - Fortalecer el compromiso del investigador clínico responsable con el ensayo clínico.
    - Involucrar como coinvestigadores a varios especialistas de un mismo servicio para garantizar la inclusión de los pacientes.
    - Fortalecer la figura del coordinador de la investigación clínica en el sitio, con la definición previa de sus funciones.
    - Fortalecer y estrechar la relación entre los miembros del equipo del investigador clínico y coinvestigadores en base a la comunicación permanente, al respeto mutuo y al cumplimiento de las funciones descritas y delegadas a cada uno por el investigador clínico responsable.
    - Garantizar la disponibilidad de recursos materiales en el sitio clínico.
– Capacitar a investigador clínico y coinvestigadores en temas afines a ensayo clínico, a las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y en técnicas de comunicación para facilitar el reclutamiento y la retención de los pacientes. Entrenar en los procedimientos a cumplimentar, según el protocolo de investigación de ensayo clínico, para la solicitud del consentimiento informado, la selección, el tratamiento y la evaluación de los pacientes. De esta forma se contribuirá al éxito en la relación médico-paciente.
– Garantizar la disponibilidad y calidad de la documentación requerida para el inicio y la conducción del ensayo clínico en el sitio clínico.
– Desarrollar herramientas que permitan visualizar la marcha del ensayo clínico, recoger información, procesar y analizar datos. Estudiar el impacto de cada técnica empleada y de su factibilidad (informes gráficos del progreso de la evaluación y el reclutamiento de los sujetos, herramientas para controlar el cumplimiento del tratamiento, bases de datos).
– Planificar el análisis de la marcha del ensayo clínico de forma periódica. Presentar y discutir, en presencia del centro promotor y los equipos de investigador clínico y coinvestigadores de los sitios clínicos, en reuniones, talleres y videoconferencias.

Otro grupo de acciones está relacionado con el diseño del ensayo clínico y la conducción del ensayo clínico, para facilitar la identificación de los elementos que influyen en el análisis de los criterios de selección y el ritmo de inclusión de pacientes.

Establecer una retroalimentación de forma activa y a través de los monitoreos, entre el promotor y el equipo de

investigador clínico y coinvestigadores del sitio clínico, respecto a la evaluación inicial y selección de los pacientes para el ensayo clínico.

En cada visita de monitoreo en el sitio clínico, para el análisis del cumplimiento del ritmo de inclusión previsto, se debe recoger el número de pacientes evaluados e identificar, a partir de los no incluidos, la frecuencia con que se presentan las causas de no inclusión. Con ello también se identifican las dificultades que se presentan en la realización de los exámenes y evaluaciones planificadas para verificar el cumplimiento del criterio diagnóstico, los criterios de inclusión y el no cumplimiento de los criterios de exclusión.

El lento ritmo de inclusión en un ensayo clínico conlleva, en el curso del estudio, al análisis de los criterios de selección definidos. Como resultado de este análisis puede identificarse un sitio clínico que no reciba este tipo de pacientes y se cierre la ejecución del ensayo clínico o incluso proponerse algún otro sitio con posibilidades reales de reclutar el tipo de pacientes. Este análisis puede conllevar a modificaciones en el protocolo, como, por ejemplo, el cambio en alguno de estos criterios, la salida o la incorporación de algún sitio clínico o investigador clínico en la ejecución del ensayo clínico.

De forma general se verifica en el ensayo clínico la ocurrencia de posibles desviaciones de protocolo, relacionadas con la adherencia al protocolo de investigación o con la logística del estudio. En función de las dificultades y problemas detectados se establece, de conjunto con el equipo de investigadores del sitio clínico y el investigador promotor, un plan de acción. A las medidas propuestas se les debe dar seguimiento en los monitoreos posteriores.

Para garantizar la retención de pacientes se recomienda:

- Lograr la comprensión por el paciente de los objetivos del ensayo clínico, el esquema de tratamiento, los exámenes y evaluaciones a cumplimentar para su selección y las evoluciones posteriores al inicio del tratamiento, así como la importancia de que asista a las consultas planificadas.
- Garantizar la disponibilidad de investigador clínico y coinvestigadores como miembros del equipo de investigación, teniendo en cuenta la función que debe desempeñar cada uno durante la conducción del ensayo clínico en el sitio clínico.
- Garantizar el suministro del producto en investigación por el promotor en una frecuencia tal que se facilite el cumplimiento por paciente del esquema de tratamiento, según el protocolo del ensayo clínico.
- Garantizar una comunicación e interacción permanente entre el equipo de investigadores y el paciente.
- Evitar la pérdida de la motivación por el paciente.
- Mantener al investigador clínico y a los coinvestigadores del sitio clínico actualizados, respecto a la marcha del ensayo clínico.
- Motivar al coordinador de la investigación clínica, de forma tal que sea proactivo.

Como parte de las estrategias para el reclutamiento y la retención de pacientes se definen consideraciones prácticas en el protocolo de investigación. Estas se presentan desde la etapa de planificación en el taller de unificación de criterios o de inicio y en la visita de inicio a cada sitio. Durante la ejecución del ensayo clínico se analiza y discute la situación respecto al cumplimiento de las mismas entre el equipo de investigador clínico y coinvestigadores del sitio clínico, el investigador promotor y los monitores designados, en los talleres de actualización, talleres de conducción y reuniones conjuntas.

Capítulo 33. Aseguramiento de los recursos materiales de los ensayos clínicos

Clara Ballagas Flores

Recursos materiales para los ensayos clínicos

El aseguramiento de los ensayos clínicos es un pilar importante en su conducción, pues sin ellos puede verse afectada la calidad de los resultados; teniendo en cuenta estas razones se plantea que la gestión de insumos es el conjunto de actividades que se realizan adecuadamente para la planificación, adquisición y distribución de los recursos que se necesitan en la ejecución de los ensayos clínicos cumpliendo con las Normas de las Buenas Prácticas Clínicas. Una interrogante sería: ¿Cuándo se comienza a planificar los insumos para los ensayos clínicos?

En la etapa de planificación, durante la elaboración del protocolo se reúne el equipo de investigación y determina los insumos, según los objetivos del estudio y los parámetros de laboratorios a determinar. En correspondencia con lo solicitado se planifican los recursos que se necesitan para la conducción del ensayo. En esta etapa se realizan las visitas de evaluación inicial a los diferentes sitios de investigación para verificar si cuentan con el equipamiento y con los recursos necesarios.

Tipos de recursos que se necesitan para la conducción:

- Reactivos.
- Medicamentos.
- Material gastable.

En la etapa de adquisición de los recursos se identifican los posibles proveedores de estos insumos, se evalúan estos y si la evaluación es satisfactoria se procede a la firma del contrato para su posterior suministro.

En la etapa de distribución de los recursos se debe controlar, en el caso que lo requiera, la cadena de frío de todos los insumos, reportando el control de la temperatura de almacenamiento de los mismos. Esta distribución se lleva a cabo en la visita de inicio y durante toda la ejecución del ensayo clínico.

En Cuba es necesario tener en cuenta dos aspectos:

- Si los recursos forman parte de la práctica médica habitual, las instituciones hospitalarias son las encargadas de garantizar esos recursos.
- Si estos recursos no forman parte de la práctica médica habitual, los promotores son los responsables de su adquisición para su posterior distribución.

La distribución de insumos para los ensayos clínicos, se puede realizar hacia las instituciones hospitalarias en la capital o hacia las diferentes provincias utilizando el mecanismo de distribución de la empresa comercializadora de medicamentos, el responsable de esta actividad es el responsable de insumos médicos del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Gestión de medicamentos del ensayo clínico en el servicio de farmacia

Es el conjunto de acciones ejecutadas por el servicio de farmacia y orientadas a conseguir una correcta distribución y un adecuado control del producto de investigación durante la ejecución de un ensayo clínico.

Procesos que integran la gestión del medicamento:

- Entrega y recepción del producto de investigación.
- Conservación y almacenamiento del producto de investigación.
- Dispensación del producto de investigación.
- Devolución de la medicación sobrante.
- Control de inventario de la medicación.

Recepción

Comprende los procedimientos de entrega, recepción, verificación, comprobación del etiquetado y confirmación del envío del producto de investigación que se recibe. Se debe tener en cuenta:

- Verificar el contenido del certificado de calidad/liberación de lote del producto de investigación.
- No debe enviarse toda la medicación al inicio del estudio, debe hacerse de forma gradual.
- Verificar si durante la transportación del producto de investigación se cumplieron las condiciones de conservación establecidas.
- Verificar la información de las etiquetas.
- El servicio de farmacia acusará recibo por escrito de la entrega del producto de investigación.

Conservación y almacenamiento

Lugar destinado solo para productos de ensayos clínicos, debidamente identificado como tal y con las condiciones establecidas para mantener el producto de investigación estable (refrigeración con control de temperatura y termómetro calibrado).

Deben tenerse en cuenta estos elementos en la conservación y almacenamiento:

- Garantizar un alto nivel de seguridad (doble llave).
- Si el producto de investigación requiere refrigeración se establece desde el principio del ensayo, la frecuencia de control de la temperatura.

- Comprobación de la caducidad.
- Todos los productos del ensayo deben tener una tarjeta de estiba.
- Entrada y salida (tarjeta de estiba).
- Custodia de sobres con los códigos de aleatorización (si procede).

Dispensación del producto de investigación

Para la dispensación del producto se debe:

- Comprobar que la receta contenga toda la información establecida. Verificar que la muestra coincide con la prescripción, verificando la fecha de caducidad de la muestra. En el envase anotar el número del paciente y la fecha de dispensación.
- Realizar la dispensación.
- Registrar la dispensación.
- Archivar el registro en la carpeta del ensayo.

Devolución del producto sobrante

Si el servicio de farmacia recibe notificación o tiene constancia que un ensayo ha concluido, devuelve la medicación sobrante al promotor. Por otra parte, si el producto de investigación alcanza su fecha de caducidad, el servicio de farmacia devuelve al promotor el producto. Además, devuelve al promotor todos los envases vacíos, parcialmente llenos y no utilizados, entregados por el paciente o la enfermera.

Toda devolución debe quedar registrada haciendo constar la fecha en que se realiza y archivando el justificante de la misma, así como la confirmación de su recepción por el promotor.

Control de inventario

El farmacéutico debe analizar periódicamente la situación del inventario. Contrastar periódicamente los registros de dispensación y de control de inventario con las existencias reales y, en el caso que existan discrepancias, deben ser anotadas e investigadas. Además, se debe controlar la medicación sobrante al final del ensayo.

El farmacéutico puede revisar las historias clínicas de los pacientes del estudio, para chequear las cantidades del producto de investigación dispensadas, administradas y devueltas. Esto debe coincidir con lo que tiene registrado en el sistema de farmacia. Todo esto permite garantizar la trazabilidad del producto de investigación. Este proceso es muy importante en la conducción del ensayo clínico y para su verificación debe quedar documentado en la carpeta del farmacéutico.

Carpeta del farmacéutico

Es el compendio de instrucciones y documentación para una correcta manipulación y control de los medicamentos e insumos que se utilizan en los ensayos clínicos, la cual debe crearse para cada ensayo clínico a ejecutar en el sitio de investigación. Documentos que debe contener la carpeta del farmacéutico:

- Certificado de liberación del producto de investigación.
- Protocolo o resumen (no puede faltar la parte del tratamiento).
- Modelo de etiqueta.
- Modelo de entrega del producto de investigación (desde el promotor).
- Registro de recepción.
- Registro de producto no conforme.
- Tarjeta de estiba (por lote o por paciente).
- Modelo de dispensación y devolución interna.
- Acta de pérdidas y roturas.
- Control de fechas de vencimiento.
- Modelo de devolución al centro promotor.
- Modelo de apertura prematura de sobres sellados.
- Recetas médicas.
- Registros de temperatura.

Traslado de muestras biológicas

Una muestra biológica es cualquier material de origen humano o animal que se toma con el fin de ser analizado para dar un diagnóstico clínico y que suele llevarse a cabo para realizar un seguimiento de la evolución de algunas enfermedades y para establecer y controlar el tratamiento del paciente. Este tipo de muestras, que pueden ser de orina, de sangre o de tejido, se analizan en los laboratorios de cada hospital o en laboratorios externos elegidos por el promotor de cada estudio. Cada examen de laboratorio clínico debe ser realizado a los pacientes de forma individual, guiándose siempre por los parámetros profesionales y éticos.

Básicamente el trabajo en el laboratorio clínico se clasifica en tres grandes grupos temáticos:

- Obtención de la muestra.
- Almacenamiento de las muestras y su remanente en ensayo clínico.
- Transporte de las muestras.

Obtención de muestras biológicas

- Asegurar la calidad técnica, en capacitación y experiencia, del personal que obtendrá las muestras biológicas.
- Garantizar la calidad del procedimiento en la toma de muestras biológicas.

- Cumplir con las normas de bioseguridad en la obtención de las muestras biológicas.
- Contar con las condiciones exigidas de esterilidad en la extracción, manipulación y la conservación de la muestra biológica hasta el destino final.
- Asegurar el etiquetado y codificación de las muestras en el momento de la obtención.

Almacenamiento de muestras biológicas y sus remanentes en ensayos clínicos

- Asegurar la conservación en estabilidad y esterilidad de las muestras biológicas en todo momento.
- Almacenar las muestras biológicas en cumplimiento de las normas de bioseguridad.
- La calidad de la conservación de las muestras biológicas debe estar en relación con su naturaleza.
- La decisión de que las muestras biológicas sean anonimizadas o irreversiblemente disociadas debe ser justificada por el patrocinador e informada en el consentimiento informado al sujeto en investigación.
- La trazabilidad de las muestras biológicas debe ser asegurada.
- Las muestras biológicas se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recolección, salvo que el paciente en investigación haya otorgado su consentimiento explícito para otros usos posteriores.
- Cuando el consentimiento informado sea retirado total o parcialmente y se refiera a cualquier uso de la muestra, se procede a la inmediata destrucción de esta, sin perjuicio en la conservación de los datos resultantes de investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.
- El tiempo de almacenamiento de la muestra biológica debe estar especificado y justificado en el consentimiento informado.

Transporte de las muestras biológicas

Si la muestra biológica es enviada al extranjero se debe presentar un convenio en el que se establezcan los deberes y beneficios tanto del país donante como del país receptor en relación con la muestra y los resultados obtenidos a partir de ella. Dicho convenio debe garantizar la protección de la diversidad genética y cultural de los pacientes en investigación y debe estar en conformidad con el artículo 18, 19 y 20 de la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos de la Unesco sobre la Circulación y Cooperación Internacional y los artículos 17, 18 y 19 de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de la Unesco sobre Solidaridad y Cooperación Internacional.

El personal que manipulará y transportará las muestras debe estar capacitado en normas de bioseguridad, en Buenas Prácticas Clínicas y, además, tener experiencia en la manipulación y transporte de muestras biológicas. Debe asegurar la identificación y garantía de la trazabilidad de las muestras biológicas para garantizar sus características originales, asegurar el acondicionamiento de las muestras biológicas, completar los registros en el caso del traslado de la muestras y usar mensajerías especializadas en el transporte de muestras biológicas para los envíos.

Es importante asegurar el cumplimiento de las normas nacionales en el transporte y el cumplimiento de la normatividad internacional para la importación y exportación de muestras biológicas.

Las muestras biológicas para su traslado al exterior deben cumplir con determinadas regulaciones y, además, estar almacenadas en un triple embalaje, estas requieren de hielo seco para su conservación y por eso se les conoce como sustancias infecciosas. Las sustancias infecciosas de categoría A solo pueden ser transportadas en cajas que cuenten con las especificaciones de las Naciones Unidas clase 6.2 P620 (Fig. 33.1).

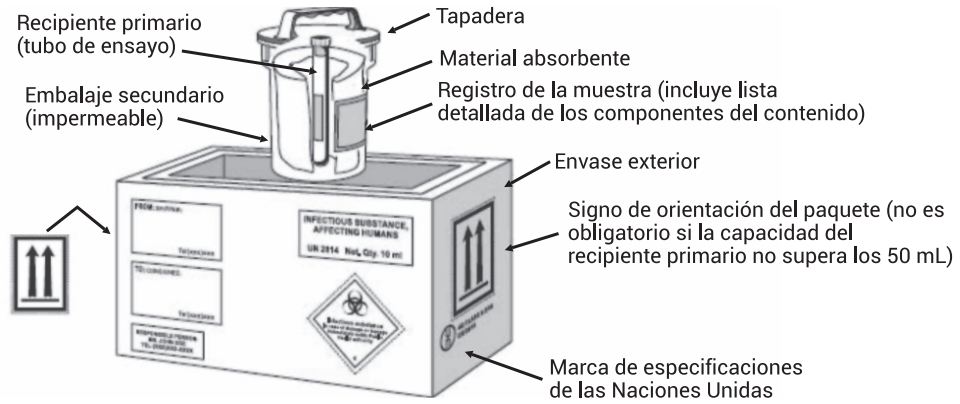


Fig. 33.1. Ejemplo de sistema de embalaje triple para el embalaje y etiquetado de sustancias infecciosas de categoría A.

Capítulo 34. Aseguramiento de los recursos humanos de los ensayos clínicos. Roles en los diferentes niveles

Mayté Amoroto Roig

Para el desarrollo y ejecución de los ensayos clínicos es necesario disponer de profesionales que tengan el conocimiento y capacidad para actuar desde la planificación del estudio hasta la confección del informe final y la publicación de los resultados. Estos profesionales pueden ser médicos, estadísticos, farmacéuticos, enfermeros, biólogos, tecnólogos de la salud o tener experiencias en otras áreas y trabajar en los niveles decisivos de la gestión de ensayos clínicos:

- Promotor.
- Centro de investigación por contrato.
- Sitio clínico: Institución asistencial en la que se ejecuta la investigación.

Las *Buenas Prácticas Clínicas: Documentos de las Américas* define al promotor o patrocinador como "Un individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/controlar o financiar un estudio clínico". A estos efectos un promotor puede ser una industria farmacéutica, institución científica o académica, organización salubrista o un patrocinador-investigador, individuo que inicia y conduce, solo o junto con otros, un estudio clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación se administra, entrega o se utiliza por el paciente.

En Cuba los ensayos son promovidos y patrocinados por la industria médico farmacéutica nacional, representada por BioCubaFarma, organización superior de dirección empresarial subordinada al Consejo de Ministros de la República de Cuba, que integra los centros de investigación-desarrollo-producción de la biotecnología, la industria farmacéutica y los equipos médicos de alta tecnología, y en menor cuantía por laboratorios extranjeros, universidades o investigadores. Los ensayos pueden realizarse en los tres niveles de asistencia médica del Sistema Nacional de Salud: primario, secundario y terciario, por ende, policlínicos, hospitales e institutos de investigación pueden ser sitios clínicos, según características de protocolo del estudio.

Independientemente de si el ensayo clínico es promovido y financiado por la industria farmacéutica nacional, por un laboratorio extranjero, instituciones públicas, una organización o si la idea surge de un investigador, su realización conlleva responsabilidades éticas, científicas y administrativas por el promotor. De igual forma otros profesionales del centro de investigación por contrato y de los sitios clínicos que intervienen en el proceso tienen responsabilidades bien definidas (Rodríguez, 1999).

Las responsabilidades del promotor están presentes en todas las etapas de los ensayos, desde su planificación hasta después de concluido el estudio. El promotor del estudio además de gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico y de cumplir con las responsabilidades declaradas en el capítulo 4, debe seleccionar a los investigadores e instituciones en que se desarrollará el estudio. Para ello, además de revisar el *curriculum vitae*, puede consultar la información de los registros de licencias médicas y registros o listas de negligencias. Para la selección de las instituciones se debe apoyar en los resultados de las visitas previas a las instituciones, en las que se revisa las condiciones requeridas para la ejecución del estudio y el potencial de pacientes a incluir en la institución.

El promotor debe proporcionar al investigador la información requerida para llevar a cabo el estudio de manera adecuada. En caso que el investigador no tenga conocimiento en Buenas Prácticas Clínicas ni en el manejo del producto, el promotor es responsable de que reciban capacitación en estos temas, a través de cursos, entrenamientos, talleres y mediante la entrega del manual del investigador e instructivos.

Otras de las obligaciones del promotor son (CECMED, 2000; OPS/OMS, 2005):

- Establecer acuerdos firmados entre las partes involucradas en el ensayo: investigador, sitio clínico, centro de investigación por contrato y, si se requiere, con proveedores de servicio, por ejemplo: laboratorios centralizados, entidades que asuman la importación y exportación de insumos o muestras, entre otros.
- Designar al monitor que vigilará la marcha del estudio a través del monitoreo oportuno, realizado según el ritmo de inclusión de pacientes, la experiencia de los investigadores, las características del protocolo y los riesgos de la investigación. Esto garantizará que el estudio se realice de acuerdo con el protocolo, la Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores.
- Cerciorarse de la aprobación del protocolo por el Comité de Ética de Investigación y obtener del investigador una declaración que este Comité está organizado y opera, según lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas. Es importante destacar que la obtención de esta declaración no es práctica habitual en Cuba, nación en la que se requiere de aprobación del ensayo por el Ministerio de Salud Pública, previo a la aprobación/notificación del ensayo por la entidad regulatoria.
- Si ocurre algún cambio en la formulación del producto en investigación durante la realización de un ensayo clínico, el promotor debe presentar por escrito a la autoridad reguladora la solicitud de modificación para su aprobación. Para ello debe entregar todos los resultados disponibles de cualquier estudio que brinde

información sobre los factores que influyen en el perfil farmacocinético o la seguridad (estabilidad, tasa de disolución, biodisponibilidad), entre otros.
- Informar a los investigadores/instituciones y a las autoridades reguladoras la detección, finalización prematura o suspensión del ensayo.
- Elaborar los informes parciales o finales, de conjunto con el investigador principal y entregar a los investigadores copias del informe final para su archivo en la carpeta y entrega al Comité de Investigación Clínica.
- Reflejar lo resultados del ensayo en el registro de ensayo clínico donde fue inscrito y publicar los resultados, tanto positivos como negativos, preferentemente en revistas científicas.
- Archivar todos los documentos esenciales pertinentes al ensayo por el periodo de tiempo que establezca la autoridad reguladora.

Rol del centro de investigación por contrato y sus profesionales

Un promotor puede trasferir una o todas sus obligaciones a un centro de investigación por contrato, pero "la responsabilidad final sobre la calidad e integridad de los datos del ensayo clínico siempre recae en el promotor, independientemente que determinadas tareas fueran delegadas a un centro coordinador, el promotor debe garantizar la supervisión de dichas tareas" (Real Decreto 1090, 2015). Cualquier obligación transferida debe quedar documentada. Si no se transfieren todas las obligaciones se requiere que se describa por escrito cada una de las obligaciones asumidas por el centro de investigación por contrato.

Las funciones del centro de investigación por contrato se llevan a cabo por un grupo de profesionales dedicados a tiempo parcial o completo a esta actividad bajo la dirección y coordinación de un gerente de proyecto. A nivel internacional hay profesionales que trabajan en centros de investigación por contrato de manera eventual, pues se contratan en dependencia de las necesidades de estas organizaciones, por ejemplo, los operadores de datos.

Entre los profesionales que laboran en un centro de investigación por contrato se encuentran:
- Gerente de proyecto.
- Monitor o asistente de investigación clínica.
- Especialista de asuntos regulatorios.
- Gerente de datos.
- Responsable de estadística.
- Escritor médico.

En Cuba, estos profesionales trabajan a tiempo completo en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, con excepción del escritor médico.

Gerente de proyecto

Los gerentes de proyectos son graduados de nivel superior en el área de la medicina, biología, química o ciencias farmacéuticas. Deben tener conocimientos en investigación, Buenas Prácticas Clínicas, monitoreo, manejo de proyectos, regulaciones locales e internacionales para la conducción de ensayos clínicos, farmacovigilancia, manejo de riesgos y de personal. Se requiere, además, que tengan aptitudes para liderazgo, gestión del tiempo y capacidad para trabajo en equipo.

El gerente del ensayo clínico tiene la responsabilidad de organizar, dirigir y controlar todas las etapas del estudio para lograr resultados de calidad. Para esto debe contar con los recursos humanos necesarios, el equipo de trabajo conformado por profesionales del ensayo clínico, las tecnologías y sistemas de gestión que le permita una conducción eficiente del ensayo. Deben resolver los conflictos y problemas que se presenten en el ensayo, revisar los informes de monitoreo e informes finales. Además, efectúan capacitación a los miembros del equipo de investigación y evaluación de su desempeño.

Monitor del ensayo clínico

El monitor es el profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y científica, elegido por el promotor o seleccionado por el centro de investigación por contrato, para vigilar el progreso del ensayo clínico y asegurar que es realizado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando estos no concurran en la misma persona, no obstante, en ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador (CECMED, 2000). Al igual que los gerentes de proyecto pueden ser graduados en medicina, biología, química o ciencias farmacéuticas.

Dentro de las responsabilidades fundamentales del monitor se encuentran:
- Actuar como vía de comunicación rápida entre el promotor y el investigador.
- Seleccionar y preparar a los sitios e investigadores.
- Asegurar que el investigador reciba todos los documentos y suministros necesarios para la realización adecuada del estudio, entre los que se encuentran: protocolo, manual del investigador, consentimiento informado, circulares, instructivos, cuadernos de recogida de datos, registros a completar, insumo médicos y no médicos.
- Velar porque el investigador y su personal estén adecuadamente informados sobre las características del producto, el protocolo del estudio y que este se realice

y se documente de forma correcta y garantizando la veracidad de los datos.
- Supervisar que los derechos y el bienestar de los pacientes estén protegidos. Para ello verifica, en las visitas de control de calidad, que el protocolo y el consentimiento que se ejecute en los sitios sea el aprobado por el Comité de Ética de Investigación y el autorizado por la autoridad regulatoria. Que el proceso de consentimiento informado se haya llevado a cabo de forma apropiada y se haya documentado correctamente en la historia clínica. Que todo paciente incluido haya firmado el formulario de consentimiento informado y cumple con los criterios de selección. Debe verificar, además, la adherencia del investigador al protocolo de estudio, el manejo adecuado del producto y reporte de los eventos adversos, así como la protección de los datos de carácter personal respeto a la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes.
- Verificar que el investigador:
  - Sea calificado, disponga de los recursos apropiados, que estos se mantengan mientras dura el ensayo, así como que las instalaciones, equipos y el personal sean idóneos para conducir el estudio de forma segura y apropiada y dispongan del tiempo para ejecutar y registrar los datos del ensayo con calidad y en el periodo establecido.
  - Sigue el protocolo y todas sus modificaciones, que no tiene delegadas funciones a personal no autorizado, que incluye los pacientes que cumplen los criterios de selección.
- Que los documentos originales y otros registros, son fidedignos, íntegros, actualizados. Que el investigador facilita la entrega de los informes y notificaciones oportunamente, que son legibles, están fechados e identifican al ensayo.
- Comprobar la fiabilidad e integridad de las anotaciones hechas en el cuaderno de recogida de datos, contrastándola con los documentos originales y otros registros.
- Supervisar el manejo del producto en investigación.
- Verificar si lo eventos adversos graves se comunicaron adecuadamente, en el tiempo requerido por el protocolo, el promotor, el Comité de Ética de la Investigación, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes.
- Realizar las visitas de monitoreo presencial o centralizadas, siguiendo los procedimientos establecidos por el promotor o acordados entre las partes y elaborar los informes correspondientes (visitas previas al inicio del ensayo clínico, visita de inicio, visita de control de calidad y de terminación).
- Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegalidad en las anotaciones del cuaderno de recogida de datos, asegurándose que se realicen las correcciones, en forma adecuada, dejando visible el dato anterior, registrando y firmando al realizar la corrección y explicando los motivos para el cambio cuando se requiera.
- Comunicar al investigador las desviaciones del protocolo, los procedimientos, Buenas Prácticas Clínicas y de los requerimientos reguladores, y emprender acciones apropiadas para corregir y prevenir una recurrencia en las desviaciones detectadas.
- Verificar si el investigador mantiene el archivo de los documentos esenciales de manera adecuada.

Eventualmente el monitor tiene también estas obligaciones:
- Participar en la redacción de los protocolos clínicos, modificaciones, formularios de consentimiento informado, instructivos y cualquier otro documento relacionado con la investigación clínica.
- Preparación de la documentación a entregar a los investigadores para presentar a los Comité de Ética de la Investigación.

Especialista de asuntos regulatorios

El especialista de asuntos regulatorios es el enlace entre la agencia reguladora, el promotor y el equipo de investigación del centro de investigación por contrato en todo lo relacionado con las regulaciones farmacéuticas y sus exigencias. Generalmente tienen formación en el área de las ciencias de la salud o afines (licenciado en ciencias farmacéuticas, química, biología, entre otras).

La organización de profesionales de asuntos regulatorios señala entre las responsabilidades de este especialista (The Organization of Professionals of Regulatory Affairs, 2019):
- Realizar un seguimiento de la legislación en constante cambio en todas las regiones en las que una empresa desea distribuir sus productos.
- Asesorar sobre restricciones y requisitos legales y científicos.
- Recopilar, cotejar y evaluar datos científicos.
- Presentar los documentos de registro a las agencias reguladoras y llevar a cabo las negociaciones posteriores necesarias para obtener o mantener la autorización de comercialización de los productos en cuestión.
- Brindar asesoría estratégica y técnica al más alto nivel en sus empresas, haciendo una importante contribución comercial y científica al éxito de un programa de desarrollo y de la compañía en general.
- Ayudar a la empresa a evitar problemas causados por registros mal conservados, ideas científicas inapropiadas o una presentación deficiente de los datos.

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos en su experiencia, como centro de investigación por contrato, describe además las siguientes responsabilidades para el especialista de asuntos regulatorios (Cencec, 2016):

- Revisar el expediente del producto y cualquier otra información adicional que se disponga del producto que el promotor deba presentar a la agencia reguladora.
- Evaluar y recomendar la aprobación o no de la solicitud de servicio mediante un dictamen de revisión del expediente del producto.
- Mantener comunicación con los clientes sobre el producto, consultas, contratos o atención de solicitudes, incluyendo sus quejas.
- Conducir los trámites regulatorios una vez recibida la solicitud de servicio.
- Realizar los trámites regulatorios del ensayo con la agencia reguladora, de solicitarse estos por el promotor.
- Coordinar con el promotor la fecha de reunión de inicio y dirigir esta.
- Mantener actualizadas a todas las partes involucradas (gerente de proyecto y monitor) sobre el estado del trámite de solicitud de autorización de inicio o de modificación de ensayos clínicos por la agencia reguladora.
- Revisar los dictámenes emitidos por los comités de ética de los sitios participantes en los ensayos clínicos.
- Revisar y actualizar la información regulatoria procedente de las diferentes fuentes de información.

Gerente de datos

Los gerentes de datos lideran la toma de decisiones para el desarrollo de las herramientas de recolección de datos más adecuadas para el protocolo de ensayo clínico y los equipos que garantizan que los datos de los estudios se recopilen, validen y completen según los requisitos de los protocolos clínicos.

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, describe, además, las siguientes responsabilidades para el gerente de datos (Cencec, 2016):

- Proporcionar asesoría e información experta en la actividad de manejo y recolección de datos que incluye, pero no se limita al diseño del cuaderno de recogida de datos.
- Definir los *software* que se utilizarán en la actividad de manejo de datos.
- Diseñar e implementar las bases de datos con todas las instrucciones de chequeo y validación de datos según las características de la investigación, así como cualquier otro programa específico que se requiera.
- Realizar la validación para el uso de las bases de datos diseñadas por otro responsable de manejo de datos.
- Garantizar la validación de los datos que incluye, pero no se limita a la limpieza de datos y el manejo de inconsistencias.
- Supervisar todas las actividades del manejo de datos para su cumplimiento en tiempo y con la calidad requerida.
- Cumplir con los procedimientos que garantizan la integridad y reproducibilidad del manejo de los datos.

Responsable de estadística

El responsable de estadística es la persona encargada de realizar el diseño, procesamiento y análisis estadístico de un ensayo clínico u otra investigación clínica.

De acuerdo con lo descrito en las funciones de trabajo del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos se describen las obligaciones del responsable de estadística (Cencec, 2016):

- Participar en la definición del diseño del estudio y del cuaderno de recogida de datos, para lo cual:
  - Evalúa las alternativas de diseños estadísticos posibles de acuerdo con la intervención, condición médica, objetivos y etapa de desarrollo de la intervención.
  - Define las características de la investigación, el diseño estadístico, tamaño de muestra y plan de análisis estadístico.
- Definir los *software* que se utilizarán en la actividad estadística de la investigación y documentar el proceso estadístico mediante programación.
- Realizar implementaciones automatizadas, si fuera necesario, según los métodos estadísticos definidos y las necesidades particulares de cada estudio, por ejemplo, generar la secuencia aleatoria para la asignación de sujetos en ensayos clínicos, cálculos de tamaño de muestra o análisis en diseños específicos, entre otros.
- Realizar los análisis estadísticos planificados y solicitados y elaborar los informes correspondientes de la actividad estadística.
- Cumplir con los procedimientos que garantizan la integridad y reproducibilidad del proceso estadístico del estudio, así como la seguridad de toda la información generada en esta actividad.

Redactor médico/médico comunicador

La redacción médica es una actividad esencial y cada vez más importante en el desarrollo de un medicamento. Los redactores médicos pueden mejorar la velocidad y la calidad de la preparación de documentos. Entre sus funciones se encuentran: análisis de los datos, brindar alternativas creativas al texto, coordinar el proceso de revisión

de documentos, identificación y obtención de referencias bibliográficas, edición y revisión del resultado publicado.

Durante un ensayo clínico el redactor médico puede generar estos documentos:

- Manual del investigador.
- Protocolo de ensayo clínico.
- Hojas de información al paciente y formulario de consentimiento informado.
- Cuadernos de recogida de datos.
- Informe de estudios clínicos.
- Manuales de instrucciones, por ejemplo: para el manejo del producto, extracción de muestras, su rotulado y conservación, reporte de eventos adversos, entre otros.
- Resúmenes de reuniones no clínicas.
- Informes de expertos.
- Documentos regulatorios, tales como: informes no clínicos y clínicos, informes de expertos e informes de seguridad/eficacia.
- Materiales para conferencias.
- Materiales para la educación médicos y el reclutamiento de los pacientes.
- Documentos de entrenamientos.
- Redacción de manuscritos.

La redacción médica desempeña una función crucial en la investigación clínica. Escribir de manera clara, precisa y concisa permite la interpretación adecuada de los datos y brinda información y conocimientos para los pacientes o el público en general, los médicos, los especialistas de las agencias reguladoras y los decisores de políticas de salud. Informes bien escritos son de gran utilidad para investigaciones futuras y la toma de decisiones, así como un informe regulatorio mal escrito puede retrasar la aprobación regulatoria para la comercialización de un producto.

Aunque es una tendencia internacional el empleo de los escritores médicos, en Cuba los documentos son escritos en un alto porcentaje por los monitores experimentados e investigadores principales, bajo la supervisión del gerente de proyecto y el visto bueno del promotor. El manual del investigador es redactado mayoritariamente por el promotor.

Roles de los profesionales de los sitios clínicos

Otros profesionales involucrados en la realización de los ensayos clínicos son los que laboran en el sitio del ensayo, actores claves para la evaluación clínica de un medicamento, equipo o dispositivo médico. Generalmente los miembros del equipo en los sitios clínicos están compuestos por un grupo de investigadores que desempeñan varias funciones.

Investigador

Persona responsable de la realización del ensayo clínico en el sitio del ensayo. Si el ensayo es conducido por un equipo de personas el investigador principal es el líder responsable del equipo.

Subinvestigador o coinvestigador

Cualquier miembro individual del equipo del ensayo clínico designado y supervisado por el investigador en el sitio del ensayo para realizar procedimientos críticos relacionados con el estudio o tomar decisiones importantes relacionadas con este (residentes, especialistas en laboratorio, anatomía patológica, imagenología, psicología, entre otras).

Las responsabilidades del investigador se abordan ampliamente en el capítulo 4. Sin embargo, existen algunas que se realizan por coinvestigadores que están relacionadas con su especialidad.

En el sitio de investigación suele incorporarse al equipo un farmacéutico. En el farmacéutico, el investigador principal delega las funciones relacionadas con el manejo del medicamento. El farmacéutico también puede custodiar los códigos aleatorios, educar a los pacientes en cuanto a la forma de utilizar el producto en investigación, así como realizar pedidos de productos y otros insumos de manera oportuna.

Otros miembros del equipo de investigación en los sitios son los profesionales del laboratorio encargados de las extracciones y procesamiento de las muestras. Sus responsabilidades comprenden conocer el protocolo y adherirse a este y las regulaciones vigentes, de forma tal que aseguren el cumplimiento de los cronogramas de tomas de muestras, su rotulado, procesamiento, transporte y envío, garantizando que todos los resultados sean documentados, reportados y archivados, respetando la confidencialidad y privacidad de los datos de los sujetos en estudio. Otras de las obligaciones de estos profesionales incluyen realizar la solicitud y la contabilidad de los suministros de laboratorio, asegurar la calibración de los equipos y la trazabilidad de los datos.

Coordinador de investigación clínica

Es la figura profesional en la que el investigador principal puede delegar las tareas de coordinación con los distintos servicios, monitores y promotor, interacción con los pacientes, y gestión de los datos y muestras del ensayo clínico, garantizando el cumplimiento del protocolo y las Buenas Prácticas Clínicas y velando por la seguridad del paciente y la calidad de la investigación. Por lo general son personas con formación en ciencias farmacéuticas, enfer-

mería, medicina y otras áreas de la salud. Algunas de las responsabilidades claves del son:

- Asistir en la planificación, contratación del estudio clínico y en el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas, los requisitos reguladores y éticos aplicables.
- Coordinar el horario de las visitas para los participantes del estudio y el personal médico y de apoyo.
- Participar en la identificación de pacientes potenciales.
- Realizar la aleatorización de los pacientes a través de los sistemas establecidos.
- Realizar la solicitud de tratamiento para pacientes incluidos.
- Programar todas las pruebas requeridas por el paciente en estudio, le aclara dudas, orienta qué hacer o a dónde acudir cuando tiene un evento adverso.
- Centralizar las dudas y las consultas sobre el ensayo del resto del personal para el promotor del estudio.
- Trascribir los datos de cada visita del paciente al cuaderno de recogida de datos.
- Realizar seguimiento de pacientes, evitando pérdidas de seguimiento.
- Organizar y mantener el archivo del investigador actualizado con la nueva información que se genere en el sitio, por ejemplo: nuevas incorporaciones y cambios de personal (*curriculum vitae*, entrenamientos y delegación de sus tareas) o se reciba del estudio y del producto en investigación.
- Revisar, junto con el monitor, qué toda la documentación del estudio esté actualizada.

Resulta evidente, que los profesionales que laboran en los estudios clínicos en los diferentes niveles son actores claves para el desarrollo adecuado del ensayo en todas sus etapas. El cumplimiento de sus responsabilidades sin dudas es crucial para proteger los derechos y seguridad de los pacientes en investigación y para que los resultados del estudio sean confiables y sirvan de evidencia para la toma de decisiones que contribuyan a la salud de los pacientes y al avance científico.

Capítulo 35. Sistema de conducción de ensayos clínicos

Isabel Cristina López Zayas
Gladys Jiménez Rivero

El manejo de datos e informaciones constituye uno de los aspectos más importantes para cualquier organización contemporánea. Este abarca diferentes actividades como la recolección, almacenamiento, recuperación, difusión hacia lugares y personas indicadas, así como el uso que de ellos se hace para varias actividades dentro de una organización.

Los sistemas que trabajan con elementos "informativos" (datos, documentos, objetos, información) se denominan sistemas de información (Ponjuán, Mena, Villardefrancos y León, 2004).

Un sistema de información es un conjunto de componentes que interaccionan entre sí para alcanzar un fin determinado y satisfacer las necesidades de información de una organización. Estos componentes pueden ser personas, datos, actividades o recursos materiales en general, los que procesan la información y la distribuyen de manera adecuada, buscando satisfacer las necesidades de la organización. El objetivo primordial de un sistema de información es apoyar la toma de decisiones y controlar todo lo que en la organización ocurre (Pérez y Gardey, 2008).

Otros autores lo definen como organismo que recolecta, procesa, almacena y distribuye información. Estos son indispensables para ayudar a los gerentes a mantener ordenada su compañía, a analizar todo lo que por ella pasa y a crear nuevos productos que coloquen en un buen lugar a la organización. Esta definición es una de las únicas que manifiesta la exigencia de que un sistema de información tenga componentes, aunque no especifica cuáles deban ser, posiblemente porque intenta englobar todas las posibles variantes de este concepto (Laudon y Laudon, 2004).

Por otra parte se plantea que existen tres elementos fundamentales a tener en cuenta para el desarrollo de los sistemas de información (Pulido, 2007):

- Gerencia estratégica: acciones que deben implementarse y evaluarse de forma continua para el logro de los objetivos de la organización.
- Toma de decisiones: se requiere conocer, comprender y analizar los problemas, conforme a datos oportunos y exactos para aplicar soluciones destinadas a alcanzar de manera eficiente las metas establecidas por la organización.
- Procesos administrativos internos: control y desarrollo de los componentes individuales de cada organización para facilitar el acceso con respuestas a tiempo, de acuerdo a sus propias necesidades únicas como mecanismo para el ejercicio de la administración.

La industria de los ensayos clínicos utiliza la tecnología para el registro de datos electrónicos, sistemas de gestión de ensayos clínicos o de aleatorización y sistema de gestión y suministro de pruebas, comúnmente usan sistemas interactivos de respuesta de voz, registros electrónicos de pacientes, entre otros formularios. En el desarrollo de estas investigaciones, resulta útil contar con herramientas modernas que apoyan la toma de decisiones, y existe la tendencia internacional a utilizar sistemas de gestión de información que aporten el conocimiento crítico para la definición de cambios estratégicos y tácticos, que permitan controlar sus efectos sobre procesos y gestionar nuevas maneras de enfrentar el desarrollo clínico de los productos médicos-farmacéuticos y biotecnológicos.

Reducir el tiempo de realización de las investigaciones sin afectar la calidad del proceso constituye un requisito fundamental, y la velocidad con que se obtengan sus resultados es vital, no solo para los promotores de los ensayos sino además para las autoridades de salud. De esta forma se crean las redes de ensayos clínicos que permiten evaluar y tratar más pacientes en un menor tiempo y así acortar la etapa de ejecución. Por todas estas razones este complejo proceso de investigación requiere su abordaje desde la perspectiva de la gerencia en salud y gerencia de la propia actividad científica. Por lo que resulta imprescindible desarrollar metodologías y formas de organización que permitan controlar las actividades y operaciones de la red de ensayos, así como facilitar la toma oportuna de decisiones.

La utilización de herramientas modernas para la gerencia de ensayos clínicos tiene entre sus tendencias internacionales la medición de diferentes indicadores de la marcha del proceso. Estos sistemas, conocidos como *software de conducción*, se caracterizan por su alto costo, lo que se asocia a que la actividad de ensayos clínicos se lleva a cabo fundamentalmente en países desarrollados debido a las grandes inversiones que requieren estas investigaciones. Por otra parte, utilizan las ventajas tecnológicas actuales que proporcionan internet y las amplias posibilidades de potentes sistemas de gestión de bases de datos como ORACLE y SQL SERVER (Jiménez, 2004).

Este desarrollo es difícil de obtener en países del tercer mundo que no poseen los recursos económicos indispensables para llevar a cabo esta empresa y mucho menos para poder alcanzar un nivel competitivo. Incluso dentro de los países desarrollados la mayoría de los sistemas de conducción eficientes se encuentran en los laboratorios privados. Por lo regular, las instituciones gubernamentales tienen acceso a estos *software* cuando realizan ensayos clínicos para estos laboratorios y dentro del contrato establecido se ha incluido la utilización del *software* de conducción.

Para desarrollar el ensayo clínico es necesario realizar cada una de las etapas del ensayo, las que se realizan de forma consecutiva, a excepción del manejo de los datos que comienza desde la etapa de ejecución del ensayo. Su realización implica que el ensayo puede extenderse durante varios años, sin embargo, la necesidad de solucionar lo más rápido posible el problema de salud estudiado, requiere del registro acelerado de los productos, con el menor costo para la industria médico-farmacéutica o biotecnológica (Jiménez, Pascual y López, 2003).

Es por ello que reducir el tiempo constituye un requisito fundamental y la velocidad con que se obtengan sus resultados es vital. En tal sentido se desarrollan a gran escala lo ya mencionado con anterioridad en este capítulo como ensayos clínicos multicéntricos. Esta característica aporta una complejidad importante al proceso de ensayos clínicos, partiendo que su realización implica gran cantidad de actividades e involucra a un gran número de instituciones y especialistas entre los que se pueden mencionar médicos, enfermeras, técnicos de laboratorio, farmacéuticos, estadísticos e informáticos. Cada uno de los cuales desempeñan una importante función dentro del sistema para la conducción de los ensayos.

Todo lo anterior, unido al hecho que el registro de un producto farmacéutico solo se logra tras la realización de varios ensayos clínicos, hacen que en un mismo sitio se estén desarrollando a la vez varios ensayos, que involucren a varios servicios. Situación que no resulta exclusiva de los sitios clínicos, sino que se presenta, además, con un mayor peso en los centros promotores y en las organizaciones de investigación por contrato, quienes tienen bajo su responsabilidad un número importante de ensayos que se desarrollan en varios sitios, dirigidos a diferentes especialidades médicas (Pascual *et al.*, 2009).

Por todas estas razones este complejo proceso de investigación requiere, además del cumplimiento de un conjunto de estándares y normativas éticas, su abordaje desde la perspectiva de la gerencia en salud.

Sistemas de conducción en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

El Centro, desde su surgimiento, ha contado con diferentes aplicaciones computacionales, como uno de los mecanismos para gestionar el proceso de ensayo clínico a nivel nacional. Estas aplicaciones van desde la automatización de una actividad en particular dentro de una etapa hasta la automatización de varias etapas.

En 1992 se creó una base de datos en FOXBASE que contenía alguna de las características más generales del ensayo entre las que se incluían: título del protocolo, intervención evaluada, promotor del estudio, fase, etapa de desarrollo, tamaño de muestra y total de pacientes incluidos, entre otros. Los datos se entraban de forma directa en la base de datos y a partir de un reporte, que se ejecutaba de forma interactiva con el sistema, se obtenía la información según los niveles para cada una de las características contenidas en la base de datos.

En 1995, a partir de la instalación del correo electrónico en el centro y en la red de coordinación (institutos superiores, actualmente universidades de ciencias médicas y las facultades de ciencias médicas del país), comienza a utilizarse esta vía para mantener un intercambio de información entre todas las partes. Se desarrolló un documento en formato texto que se enviaba desde la red de coordinación. Este documento describía la información a enviar sobre la marcha del ensayo clínico en cada sitio clínico que participaba en los ensayos clínicos. Sin embargo, aun cuando comenzó a contarse con la información del estado de la investigación en cada institución clínica, frecuentemente se omitían algunos aspectos y, en ocasiones, algunos informes no traían el formato indicado, por lo que se decidió crear una aplicación que almacenara esta información en bases de datos.

En 1999 se desarrolló un sistema para el registro de las actividades de monitoreo que se realizaba por los coordinadores provinciales de ensayos clínicos en las unidades de salud de cada provincia, denominado en la organización como sistema para el reporte periódico de los ensayos clínicos en provincia. Este sistema combinaba la utilización de los sistemas EPI-INFO y FOXPRO para registrar los datos más relevantes de las visitas de monitoreo realizadas a las unidades de salud participantes en los ensayos. El módulo elaborado en EPI-INFO, se instaló en las facultades o institutos superiores de ciencias médicas del país donde radicaba el coordinador provincial de ensayos clínicos. Este módulo, permitía completar un informe sobre la marcha del ensayo en cada provincia y después los ficheros de datos se enviaban por correo electrónico. El módulo desarrollado en FOXPRO, integraba los ficheros de cada provincia y permitía obtener reportes impresos de la marcha de cada ensayo en cada sitio clínico que se hubiera visitado. A partir del 2007, el sistema de reportes cambió al cambiar las exigencias de la organización como documentación del proceso.

Por otra parte, en el 2000 se creó y comenzó a utilizarse un sistema de ficheros Excel para registrar los datos que se generan durante la realización de los ensayos. Este sistema está compuesto por seis tipos de fichas según el tipo de información que recogen:

– Información general del ensayo: identificación del ensayo, los sitios clínicos e investigadores participantes y las dificultades que se presentan durante su desarrollo.

- Cronograma de actividades: actividades generales de cada etapa del ensayo clínico.
- Características de la etapa de ejecución: listado de los modelos del cuaderno de recogida de datos, los criterios de selección de pacientes, las causas de interrupción y los grupos de tratamiento.
- Registro de inclusión y recolección: sujetos evaluados en el estudio, incluidos y no incluidos, así como la recolección de los modelos del cuaderno de recogida de datos de los pacientes incluidos.
- Plan de inclusión: disposición de pacientes a incluir para cada sitio clínico participante en el estudio.
- Programa de monitoreo: planificación y realización de las visitas de monitoreo a los sitios clínicos.

Este sistema de fichas, si bien permite disponer de los datos de cada ensayo de forma individual, resulta insuficiente para el manejo de la información de forma integrada y la posibilidad de obtener informes que agrupen a todos los ensayos clínicos. Estas desventajas están basadas fundamentalmente en el hecho que Excel no es un sistema para la gestión de bases de datos, aunque posee algunas facilidades para ello y que, además, el plan de ensayos clínicos se incrementó gradualmente.

Esta situación trajo como consecuencias la presencia del uso inadecuado de la información, duplicidad, carencia, inconsistencia y dispersión, entre otras, que dificultan el acceso a la información, y con ello la calidad en la actividad y en los servicios que oferta la organización. La propia dinámica con la que se genera y transforma esa información, dificulta su actualización. Por otra parte, existe información que no se registra en las fichas de Excel, solo se encuentra en formato de papel, lo que impide el análisis integrado de cada actividad del ensayo clínico.

Resulta de gran importancia contar con un sistema que contemple de manera integral el desarrollo de las etapas de un ensayo clínico específico y que permita evaluar su marcha en tiempo real. Así como mantener informado a toda la organización, a los niveles superiores de dirección y a los promotores sobre el desarrollo de los ensayos clínicos, lo que requiere el manejo integrado de esta información.

Desde el 2015 el Centro se encuentra inmerso en el desarrollo de un nuevo sistema de información. Su desarrollo se realiza utilizando PHP como lenguaje de programación, symfony 2.7 como framework de desarrollo y mySql como servidor de base de datos.

El nuevo sistema abarca todas las etapas del ensayo clínico, comenzando desde la etapa de contratación del servicio. En su desarrollo se han tenido en cuenta las características actuales de los servicios que se ofrecen, entre las cuales puede señalarse el tipo. Este puede ser completo, desde la planificación del ensayo hasta su reporte final o parcial de forma independiente, una o varias actividades dentro de una etapa del ensayo.

Este sistema, permitirá la participación de todos los componentes de la organización de ensayos clínicos en el país, a la vez que se introducirá el uso de métodos modernos de análisis de procesos en la industria de los ensayos clínicos en Cuba, con el fin de mejorar su eficiencia y competitividad. Por último, contribuirá a la adecuada toma de decisiones de forma directa y favorecerá, de forma indirecta, una mayor calidad de los servicios y la organización de los mismos.

Bibliografía

Allen, W., Heck, D. and McDonald, D. (2000). Recruiting patient on internet. In: Anderson, D. L. (ed.). *A guide to patient recruitment. Today's best practices and proven strategies*. Boston: Center Watch, pp. 177-195.

Alonso Carbonell, L., García Milián, A. J. y López Puig, P. (2017). *Propuestas de acciones para incrementar el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos*. México: Salud Quintana Roo.

Alonso Carbonell, L., García Milián, A. J., López Puig, P., Palomino Machado, L., Marrero Miragaya, M. A. y Álvarez Crespo, A. R. (2015). Dificultades percibidas por expertos relacionadas con la ejecución de ensayos clínicos en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*, 41 (2). Disponible en: http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/370

Alonso Carbonell, L., García Milián, A. J., Marrero Miragaya, M. A., López Puig, P. y Álvarez Crespo, A. (2014). El ensayo clínico desde la perspectiva del paciente. *INFODIR*, 19, 66-72.

Anderson, D. L. (2000). A practical approach to the development of community resources to fulfill recruitment goals and commitments. In: Anderson, D. L. (ed.). *A guide to patient recruitment. Today's best practices and proven strategies*. Boston: Center Watch, pp. 225-266.

Anderson, D. L. (2000). Planning and evaluating patient recruitment strategies: the proof is in the metrics. In: Anderson, D. L. (ed.). *A guide to patient recruitment. Today's best practices and proven strategies*. Boston: Center Watch, pp. 97-117.

Anderson, D. L. (2000). Professionalizing the process of patient recruitment: a history and overview of today's segues. In: Anderson, D. L. (ed.). *A guide to patient recruitment. Today's best practices and proven strategies*. Boston: Center Watch, pp. 11-22.

Applied Clinical Trials Editors (2018). CROsTo See 12 % Yearly Growth to 2021Jul 01. *Applied Clinical Trials*, 27(7).

Bake, O. M., Carné, X. y García, F. (1994). El ensayo clínico controlado: organización y realización. En: Bake, O. M. (ed.). *Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica*. España: Ediciones Doyma, S.A., pp. 182-198.

Bake, O., Carné, X. y García, F. (1994). *Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica*. Madrid: Ediciones Doyma, S.A.

Beasley, D. (2004). Perfect Harmony. Disponible en: http://www.actmagazine.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=129272

Bouvnenot, G. and Vray, M. (2006). *Essais Cliniques. Theorie, practique et critique*. 4ta edition. Flammarion, Paris: Medecine et Sciences.

Cachimaille Benavides, Y., Monterrey Cao, D., Rodríguez Alonso, B. y López Zayas, I. (2005). Valoraciones y acciones estratégicas para perfeccionar la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos. *MEDISAN*, 9 (4).

Califf, R. M. (2009). Clinical Research sites--the underappreciated component of the clinical research system. *JAMA*, 302(18), 2025-2027.

Castro Maldonado, B., Callirgos Lozada, C. C., Failoc Rojas, V. E., Leguía Cerna, J. A. y Díaz Vélez, C. (2010). Evaluación de la calidad de estructura y contenido de los formatos de consentimiento médico informado de los hospitales de la Región Lambayeque. *Acta Med Per*, 27(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n4/a06v27n4.pdf

CECMED (2000). Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas. La Habana: Ministerio de Salud Pública.

CECMED (2000). Regulación No. 21/2000. Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos. La Habana.

CECMED (2008). Resolución No. 119/2008. Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas.

CECMED (2015). Resolución No. 219/2015. Actualización Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas.

Cedeño Suárez, V. *et al.* (2011). Teoría de sistema: enfoque sistémico (teoriasistemasudo.blogspot.com)

Cencec (2016). Función de trabajo. Especialista de asuntos regulatorios. La Habana.

Cencec (2016). Función de trabajo. Responsable de estadística. La Habana.

Cencec (2016). Función de trabajo. Responsable del manejo de datos. La Habana.

Cencec (2017). Resolución 435/2017. Reglamento de los ensayos clínicos en Cuba.

Cencec (2018). Resolución 14/2018. Aprobación del procedimiento para la implementación del Reglamento de los ensayos clínicos en Cuba.

Chan, A. W., Tetzlaff, J. M., Altman, D. G., Laupacis, A., Gøtzsche, P. C., Krleža-Jeric´, K. *et al.* (2013). SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*, 158, 200-207.

Chanise Henry Pharmaceuticals & Biotechnology (año). Top 10 Clinical Research Organization. Disponible en: https://www.pharma-iq.com/pre-clinical-discovery-and-development/ar...

Cindric, N. (2010). SMO, TMO, Site Network md more. *Journal of Clinical Research Best Practices*, 6(3).

Coordinated Clinical Studies Network Survey and Recruitment Committee (2006). Recruitment best practices guide. Guide to Optimizing Recruitment and Data Collection in Multi-site Studies.

Cullen, T. V. (2001). Participating in clinical research. *Clinical Trials Track*, 4 (1), 15-16.

Dagalur, S. (2016). CTMS: What You Should Know ACT. Disponible en: http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/clinical-trial-management-systems-what-you-should-know?pageID=2

Del Cristo, I. S., Fors, M. M., Viada, C., Guerra, P. P., Hernández, A. y Hernández, M. (2015). Experiencias de un ensayo clínico en la atención primaria de salud. *Revista Bionatura*, 1(1), 20-30. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/281294922_Experiencias_de_unensayo_clnico_en_la_atencion_primaria_de_salud

Delgado García, G (2009). Centenariò del Ministerio de Salud Pública de Cuba (1909-2009). *Cuadernos de Historia de la Salud Pública*, 108.

Delgado García, G. (1998). Desarrollo histórico de la Salud Pública en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*, 24(2), 110-118.

Delgado, R., Hernández, A., Jiménez, G., Viada, C., Robaina, M. y Soto, G. (2001). Etapas de realización de un ensayo clínico. Experiencias en el Cencec. *Revista Cubana de Farmacia*, 35(Suppl 1).

Electronic Code of Federal Regulations (2019). Title 21, FDA Chapter I-FDA Department of Health and human services. Subchapter D. Drugs For Human Use. Part 312 Investigational new drug Application. Subpart D Responsibilities of Sponsors and Investigators. Disponible en: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=0adff94333f476937332f7cb78184f10&mc=true&node=pt21.5.312&rgn=div5#sp21.5.312.d

Eschwege, E., Bouvenot, G., Doyon, F. et Lacroux, A. (1990). *Esssais therapeutiques mode d´ emploi. Le quotidian du medecin*. Paris: INSERM.

Falgas, J. B., Hurlé, A. D.-G., Planas, M. C. G., Lecumberri, V. N. y Molina, E. V. (eds.) (año). *Farmacia Hospitalaria*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, Glaxo Smith Kline.

Faltan datos de autor y año. Our History | CRO Latin America. Disponible en: http://www.rd-latam.com/our-history Research and Development RA SA Argentina.

Faltan datos de autor, año y demás. Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. Reg.2938-2006.

Farrell, B. (2006). *UK Trial Managers' Network, A Guide To Efficient Trial Management*. Third Edition Barbara Farrell on behalf of the UKTMN Steering Group

Fasciano, K. M., Souza, P. M., Braun, I. and Trevino, K. (2015). An Innovative Website in the United States for Meeting the Emotional and Supportive Care Needs of Young Adults with Cancer. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*, 4(1), 44-49. Disponible en: http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/jayao.2014.0035?src=recsys

Fletcher, B., Gheorghe, A., Moore, D., Wilson S. and Damery S. (2012). Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open*, 2 (e000496). Disponible en: http://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000496.short

Freeman, Ch. (1988): Japan: a new system of innovation. En: Dosi, G. (ed.): *Technical change and economic theory*. Londres: Pinter Publishers, pp. 330-348.

Gallant, J. (2003). Clinical Trials Research. In: *Pharmacological research training program*. La Habana: Cencec.

Gallant, J. (2003). Research Sites: Assessment and Organization. In: *Pharmacological research training program*. La Habana: Cencec.

García Capote, E. (2015). La idea de un sistema de ciencia, tecnología e innovación en cuba: orígenes, vicisitudes, futuros. *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 5(1).

Gay, A. (2008). Los sistemas y el enfoque sistémico. En: poner bien los datos. Capitulo VIII Libro CBA.

Getz, K. A. (2000). Benchmarking the process of patient recruitment: Process and behaviors in the current recruitment climate. In: Anderson, D. L. (ed.). *A guide to patient recruitment. Today's best practices and proven strategies*. Boston: Center Watch, pp. 33-50.

Getz, K. A. (2007). *The gift of participation. A guide to making informed decisions about volunteering for a clinical trial*. ME: Jerian publishing.

Ginsberg, D. (2002). *Recruiting patient. The investigator's guide to clinical research*. Boston: CenterWatch, pp. 131-141.

Ginsberg, D. (2002). The study coordinator. In: Ginsberg, D. (ed.). *The investigator's guide to clinical research*. 3ra ed. Centerwatch.

Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemias Agudas (GATLA) (año). Título. Disponible en: htpp://www.gatla.org.ar 38525#.W9M_c3nCW00.pdf

Guerra, S. (2011). El Sistema de Gestión de calidad según las normas ISO 9001:2008 con fines certificables. Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica. *Revista Cubana de Farmacia*, 45(3).

Hamel y Breen falta algo (2009). *El futuro de la administración*. Buenos Aires: Editorial Norma.

Hendon, Z, (1988). A Experiences with Contract Research Organizations. *Drug Information Journal*, 22(2), 187-1191.

Hernández, A. (2016). Comportamiento del perfeccionamiento de la formación permanente de los recursos humanos de la red nacional coordinadora de ensayos clínicos en el periodo 1991-2015. Tesis para Máster en Ensayos Clínicos, La Habana.

Hernández, A. y Pascual, M. A. (2004). Estrategia para el perfeccionamiento en ensayos clínicos de los recursos humanos del Sistema Nacional de Salud. Cencec Proyecto Nacional de Desarrollo-Ministerio de Salud Pública.

Hochhauser, M. (2004). What Do We Know About Clinical Trials? Disponible en: http://www.actmagazine.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=121632

Hublou, R. (2016). The Biggest Challenges to Delivering Clinical Trials On-Time & within Budget | Pharmaceutical Processing Journal /Official Media Sponsor of the INTERPHEX Show. Disponible en: https://www.pharmpro.com/article/2016/09/biggest-challenges-delivering-clinical-trials-time-within-budget

ICH (1997). ICH E6 Good Clinical Practice Geneva: ICH Steering Committee.

ICH (1997). ICH E8. General Considerations for clinical trials. Geneva: ICH Steering Committee.

ICH (2016). E6 (R2) Integrated Addendum to Good Clinical Practice.

Jacome Grijalba, M. G. (2016). Cuatro componentes de un sistema de gestión. Adaptado por la División consultoría. Evaluando ERP.com. Disponible en: http//www.evaluandoerp.com/cuatro-componentes-sistema-gestión

Jiménez, G. (2004). La distribución de los datos en una red con nodos uniformes. Facultad de Matemática y Computación. Tesis de Maestría en Ciencias de la Computación. Universidad de La Habana.

Jiménez, G. y Domínguez, M (2003). El registro electrónico del proceso de recolección en un ensayo clínico. *Revista Cubana de Informática Médica*, 1(3).

Jiménez, G., Pascual, M. A. y López, I. (2003). Sistema para el reporte periódico de los ensayos clínicos en la red nacional. Generalización y cuatro años de experiencia. Trabajo presentado en el Fórum Provincial de Ciencia y Técnica. La Habana.

Jiménez, G., Pascual, M. A. y López, I. (2004). Sistema de reporte periódico de la marcha de los ensayos clínicos en la red nacional de coordinación de ensayos clínicos en Cuba. Trabajo presentado en Informedica 2004. Information & Communication Technologies In Healthcare Development. 3rd Virtual Congress In Internet.

Khin-Maug-Gyi, F. A. and Whalen, M. D. (2000). Ethical and Confidentiality based Issues in subject Recruitment Today. In: Anderson, D. L. (ed.). *A guide to patient recruitment. Today's best practices and proven strategies*. Boston: Center Watch, pp. 51-72.

Kremidas, J. (2011). Recruitment Roles.

Kreter, L. B. (2000). Media strategies and tactics for clinical trial patient recruitment. In: Anderson, D. L. (ed.). *A guide to patient recruitment. Today's best practices and proven strategies*. Boston: Center Watch, pp. 141-150.

Lage, A. (2012). Las funciones de la ciencia en el modelo económico cubano *Revista Temas*, 69, 31-42.

Lage, A. (2013). Biocubafarma y los desafíos de la investigación clínica. Conferencia Magistral XXII Aniversario Cencec. La Habana.

Laporte, J. (2002). El ensayo clínico controlado. In: Laporte, J. (ed.) *Principios básicos de la investigación clínica*. 2da ed. Madrid: Astra Zeneca.

Laudon, K y Laudon, J. (2004). *Sistema de Información Gerencial*. 8va ed. México: Editorial Pearson Educación.

Limonta-Vidal, M. (2012). Historia exitosa de una visión de futuro: la Biotecnología médica en Cuba. Disponible en: https://www.google.com/url?q=https://www.paho.org/cub/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26view%3Ddownload%-26category_slug%3Dantecedentes%26alias%3D803-limonta-m%26Itemid%3D226&sa=U&ved=2ahUKEwjr86uN1fHmA-hUB01kKHbpvCRkQFjAAegQIABAB&usg=AOvVaw3BK9NKnVNRRnpJHvxbb7Yn

Luquero, S. (2015). La Buena Práctica Clínica en los ensayos clínicos. Manejo de muestras biológicas en investigación. V Edición. Bionanco Hospital Universitario La Princesa.

Magnus, K. (2017). Elementos claves de un Sistema de Gestión de la Innovación. Disponible en: http//www.quaragroup.com/es/post/elementos-clave-de-un-sistema

Marrero Álvarez, P., Ruiz Ramos, J., Megías Vericat, J. E., Tordera Baviera, M. y Poveda Andrés, J. L. (2013). Evaluación de la hoja de información al paciente y del consentimiento informado en ensayos clínicos. *Rev Calid Asis*, 28(3), 139-144. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90206873&pident_usuario=0&p-contactid=&pident_revista=256&ty=98&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fiche-ro=256v28n03a90206873pdf001.pdf

Martínez Pérez, L. (2003). *Buenas prácticas de farmacia. Entrenamiento Grupo Buenas Prácticas Clínicas*. La Habana: Centro de Inmunología Molecular.

Méndez Blanco, M. C., Ortiz López, E. y Venegas López, A. (2011). Estrategias de comunicación para el personal de Enfermería que atiende a personas sordas. *Enfermería Actual en Costa Rica*, 21, 1-20.

Ministerio de Salud Pública (2000). Resolución Ministerial No. 165 de 2000. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2015). Real Decreto 1090 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible en: https://svadcf.es/documentos/noticias/general/pdf/9663.pdf

Moore, P., Rivera Mercado, S., Grez Artigues, M. y Lawrie, T. (2013). Entrenamiento en habilidades comunicativas para los profesionales de la salud que trabaja con personas que tienen cáncer. Revisión Sistemática. *Revista Cochrane Database of Systematic Reviews*. Disponible en: http://www.epistemonikos.org/es/documents/3589723f80cdd5d591381bf-6c77aa02c44223b3a

Müggenburg Rodríguez-Vigil, M. C. y Riveros Rosas, A. (2012). Interacción enfermera paciente y su repercusión en el cuidado hospitalario: Parte II. *Enferm Univ*, 9 (2), 6-13. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttex-t&pid=S166570632012000200002&lng=es

Nieto Licht, C. (2013). Enfoque sistémico en los procesos de gestión humana. *Rev. esc.adm.neg*. 74, 120-137. Disponible en: https://journal.ean.edu.co/index.php/Revista/article/view/740

Núñez, L., Rojas, L. E., Campo, S. y Castro, J. A. (2007). Retos y contradicciones de la industria biotecnológica actual. *Biotecnología Aplicada*, 24, 276-282.

Olmstead Frederick, L. (2004). Improved Organization and Management of Clinical Trials. *Applied Clinical Trials*. Disponible en: http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/improved-organization-and-management-clinical-trials

OPS/OMS (2005). *Buenas Prácticas Clínicas: Documentos de las Américas*. Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas.

Pascual, J., Pablo, I. D., Gálvez, M. Á. y Hernández, D. (2005). El ensayo clínico (I): conceptos generales. *Nefrología*, 25, 493-499.

Pascual, M. A. (1997). Los Centros de Investigación por Contrato en la Evaluación Clínica de los Medicamentos. Presentación al Polo Científico del Oeste. Cencec. La Habana.

Pascual, M. A. (1997). Los Centros de Investigación por Contrato en la evaluación clínica de los medicamentos. Presentación en Consejo del Polo Científico. Cencec. La Habana.

Pascual, M. A. (2014). Los Ensayos Clínicos en Cuba: Impacto en la Biotecnología y en la Salud Pública. Tesis para optar por el Título de Máster en Tendencias de la Biotecnología Contemporánea: Mención Ensayos Clínicos, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Pascual, M. A. (2019). Sistema de gestión de ensayos clínicos en Cuba: 1992-2016. Tesis para obtención de Grado Científico. Escuela de Salud Pública (en curso).

Pascual, M. A., Jiménez, G., Fors, M., Rodríguez, M. N., López, I., Torres, A. *et al*., (eds.) (2009). La Organización de los Ensayos Clínicos en Cuba: Influencia en el desarrollo de los productos de la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica y en el Sistema de Salud de Cuba. Premio Anual de la Salud 2009. La Habana.

Pascual, M. A., Jiménez, G., Torres, A., Fors, M. M., López, I. (2011). Cuba's National Clinical Trials Coordinating Center: Emergence, Evolution, and Main Results. *MEDICC Review*, 13(1)

Pascual, M. A., Jiménez, G., Torres, A., Fors, M. y López, I. (2011). Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. *Rev Cubana Farm*, 45(1), 4-18.

Pascual, M. A., López, I., Rodríguez, J., Jiménez, G. y Hernández, A. (2016). Fortalecimiento del Sistema de Evaluación Ética de la Investigación en Cuba. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 6(1).

Perdomo Leyva, D. (2004). Los ensayos clínicos terapéuticos. *MEDISAN*. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_2_04/san01204.htm

Pérez, C. (1991). National systems of innovation, competitiveness and technology. División Conjunta Cepal/Onudi de Industria y Tecnología.

Pérez, J. y Gardey, A. (2008). Definiciones: Sistema de Información. Disponible en: https://definicion.de/sistema-de-informacion/

Pocock, S. J. (2004). *Clinical Trial: a practical approach*. Chichester: John Wiley and Sons.

Ponjuán, Mena, Villardefrancos y León (2004). Sistemas de Información: Principios y Aplicaciones. Disponible en: https://www.academia.edu/29715603/Sistemas_De_Informaci%C3%B3n_Principios_y_Aplicaciones

PubMed Central (2007). Developing an Investigator Site Budget for Clinical Trials. *J Oncol Pract*, 3(2), 94-97. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793732/

Pulido, L. M. (2007). XXII Congreso Internacional de Crédito Educativo. San José de Costa Rica.

Quinn, G., Bell B., Bell, M., Caraway, V., Conforte, D. and Graci, L. (2007). J The Guinea Pig Syndrome: Improving Clinical Trial Participation Among Thoracic Patients. *Journal of Thoracic Oncology*, 2 (3), 191-196.

Rodríguez, G. (1999). *Manual de investigación clínica*. San José Costa Rica, pp. 157-161.

Sánchez Santiesteban, A. M. (2009). El Consentimiento informado y la relación médico-paciente. *Bioética*. Disponible en: http://www.cbioetica.org/revista/93/930407.pdf

Schuchman, M. (2007). Comercializing Clinical Trials-Risks and Benefits of the CRO Boom. *N Engl J Med*, 357(14), 1365.

Simon, J., Porterfield, P., Raffin Bouchal, S. and Heyland, D. (2013). Not yet' and 'Just ask':barriers and facilitators to advance care planning-a qualitative descriptive study of the perspectives of seriously ill, older patients and their families. *BMJ Support Palliat Care*, 11(9). Disponible en: http://spcare.bmj.com/content/early/2013/11/19/bmjspcare-2013-000487

Sociedad Española de Directivos de la Salud (2015). Real decreto 1090/2015. Regulación de ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos. Disponible en: https://sedisa.net/2017/07/20/real-decreto-10902015-de-4-de-diciembre-por-el-que-se-regulan-los-ensayos-clinicos-con-medicamentos-los-comites-de-etica-de-la-investigacion-con-medicamentos-y-el-registro-espanol-de-estudios-clin/

Spilker, B. (1984). Guide to clinical studies and developing protocols. New York: Raven Press Books.

Spilker, B. (1991). *Patient recruitment. Guide to clinical trials*. New York: Raven Press Books, pp. 9, 85-92.

Stiles, C. R., Johnson, L., Whyte, D., Nergaard, T.H., Gardner, J. and Wu, J. (2011). Does increased patient awareness improve accrual into cancer-related clinical trials? *Cancer Nurs*, 34, E13-19. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31820254db

Synnot, A., Ryan, R., Prictor, M., Fetherstonhaugh, D. y Parker, B. (2014). Presentación audiovisual de información del consentimiento informado para la participación en ensayos clínicos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5 (CD003717). DOI: 10.1002/14651858.CD003717

The Organisation of Professionals of Regulatory Affairs (2019). The role of the regulatory professional. Disponible en: https://www.topra.org/TOPRA_Member/Careers/What_is_regulatory_affairs_/TOPRA/TOPRA_Member/What_is_regulatory_affairs.aspx?hkey=83f01672-bc7f-41ed-b6fe-672acf7791cd

Ulrich, D. (1998). ¿Qué es Organización? *Folletos Gerenciales*, 5, 11-18.

van Huijstee, M. & Schipper, I. (Editors) (2011). Authors: Rachelle Amalia Agostini Balbinot, University of Sao Paulo y collaborators Putting Contract Research Organization son the Radar An exploratory study on outsourcing of clinical tria ls by pharmaceutical companies to contract research organisations in non traditional trial regions. Amsterdam: Centre for Research on Multinational Corporations Salud y Fármacos Centre for Studies in Ethics and Rights.

Vásquez, J. (2004). ¿Qué son las organizaciones? Disponible en: http://www.gestiopolis.com

Verón D. (2015). Experiencia del Grupo Cooperativo GATLA pediátrico en el tratamiento de niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin de alto riesgo. *Hematología*, 19(Número Extraordinario XXII Congreso).

Vogel, J. R. and Getz Kenneth, A. (2005). Successful Outsourcing: Tracking the Evolving Use of Full-Service and Niche-Service CROs. *Applied Clinical Trials*.

Woolley, D. K. and Woolley, M. (2002). Are investigator meetings really delivering? Disponible en: http://www.drugdev123.com/editorial/ProjectManagement/172.html

SECCIÓN XII. REGULACIONES SANITARIAS PARA LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Julián Rodríguez Álvarez
Coordinador

Capítulo 36. Aspectos regulatorios de los ensayos clínicos

Julián Rodríguez Álvarez
Santa Deybis Orta Hernández

La sociedad moderna tiene como uno de sus principales objetivos la salud de sus ciudadanos, es por esto que los sistemas sanitarios se encuentran en constante desarrollo en la búsqueda de soluciones que garanticen este primordial objetivo. En esta dirección las autoridades reguladoras tienen la misión de desarrollar esquemas y métodos de evaluación que conduzcan a la aprobación de los nuevos fármacos que se comercializan con la calidad, seguridad y eficacia requerida.

Los nuevos productos han de pasar por distintas fases de evaluación: la fase de desarrollo químico-farmacéutica de la nueva molécula a nivel de laboratorio, la fase de desarrollo preclínico (en animales) y la fase de desarrollo clínico, esta última en humanos, lo que requiere un extremo cuidado a la hora de ser llevada a cabo. Por esto se hace necesaria la implementación de metodologías seguras y eficaces que garanticen su principal objetivo, resolver un problema de salud y, por tanto, una adecuada preparación científico-técnica de los profesionales de la salud. En este sentido, como objetivo intrínseco de la sociedad está implementar mecanismos que den lugar a formas de desarrollo que permitan el uso seguro y eficaz de los nuevos medicamentos y contribuir así al uso racional de los medicamentos lo que constituye un propósito básico de todos los países.

El ensayo clínico como metodología de evaluación clínica de los nuevos medicamentos en seres humanos debe tener en cuenta todos los requerimientos éticos para no dañar los derechos básicos de las personas. La autorregulación de una materia como esta, que afecta a terceros, obliga a la comunidad científica implicada, a la confrontación sobre el estado hipotético natural de si las normas son realmente eficaces, por lo que no se puede mantener el problema en un nivel ético, sino que es imprescindible, además, una regulación legal de la investigación clínica. Las autoridades sanitarias, las instituciones académicas y de investigación son entonces las herramientas válidas de la sociedad para controlar y regir el proceso de investigación de nuevos fármacos, por lo que deben velar por una metodología correcta y por el aprovechamiento al máximo de los resultados obtenidos en el desarrollo clínico y evitar conclusiones sesgadas de los resultados. De aquí la importancia de los aspectos regulatorios como instrumento de control para garantizar:

- La salvaguarda de los derechos de los seres humanos.
- La comercialización de medicamentos seguros y eficaces.

Desarrollo de medicamentos

El primer paso para el desarrollo de un medicamento es la evaluación del mercado al que va dirigido el producto y en función de esto realizar un análisis del cuadro de salud de su población. Los criterios que se relacionan con esto son muchos y pueden incluir desde los productos existentes hasta las áreas de mercado en las que desea ingresar o abordar.

En este camino los esfuerzos de investigación en el ámbito científico, médico, de fabricación y comercial están enfocados en la creación de un producto que pueda definirse y diferenciarse de los disponibles. Para introducir un beneficio palpable y por consecuente una comercialización efectiva.

Una vez definido el mercado, el siguiente paso es la identificación, evaluación y clasificación de las necesidades médicas no cubiertas en términos de la viabilidad del producto. En este sentido las consideraciones para establecer la viabilidad del producto deben abarcar un amplio espectro e incluyen una extensa gama de actividades de investigación como son:

- Caracterización del mercado: aspectos generales de la enfermedad, epidemiología, estándares de tratamiento y valoración de necesidades.
- Análisis del producto a desarrollar: elaboración de una matriz de debilidades y fortalezas (DAFO), los factores críticos de éxito, los objetivos estratégicos y económicos de salud, los planes de desarrollo de medicamentos y sus salidas de investigación.

El diseño del plan de desarrollo de un medicamento consta esencialmente de cuatro etapas regulatorias clásicas: búsqueda del principio activo, etapa preclínica, etapa clínica y el registro. Durante todo este proceso de desarrollo los laboratorios farmacéuticos deben vencer los requerimientos específicos que establecen las autoridades reguladoras de medicamentos para cada una de las etapas. Constituye un proceso largo que puede alcanzar hasta 15 años y que no siempre llega a un final feliz, puesto que se estima que de cada 10 000 compuestos potencialmente exitosos solo uno llega al mercado. De manera similar a lo abordado en el capítulo 6 (Fig. 36.1) el tiempo de las etapas del proceso de desarrollo de un medicamento.

La etapa del desarrollo clínico es la más extensa (entre 10 y 12 años) y desempeña una función decisiva ya que define la eficacia y seguridad del nuevo producto en la indicación estudiada. Razón por la cual es indispensable diseñar estrategias que permitan optimizar los tiempos sin que se afecten los resultados y el cumplimiento de los estándares regulatorios para el registro sanitario.

Ante esta situación, la industria biofarmacéutica se enfrenta a tres grandes retos:

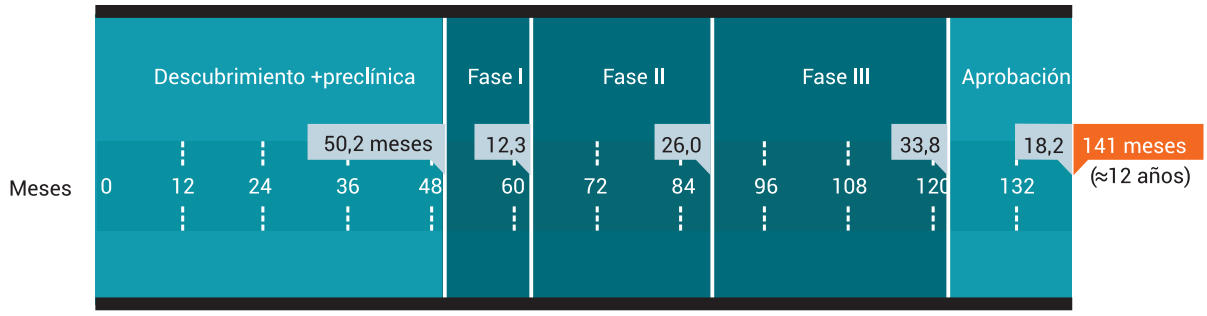


Fig. 36.1. Proceso de investigación, desarrollo clínico y aprobación de un medicamento.

- El diseño de medicamentos de avanzada con el empleo de la alta tecnología y de los métodos bioinformáticos, dentro de los cuales se puede citar las vacunas y los péptidos terapéuticos.
- Cumplimiento de los requerimientos de las autoridades reguladoras de medicamentos.
- Desarrollo de metodologías novedosas y digitalización de la información.

Las nuevas tendencias constituyen modelos experimentales flexibles y dinámicos que permiten obtener e implementar los nuevos conocimientos durante la propia ejecución del desarrollo clínico.

Lo referido implica que las autoridades sanitarias se enfrenten a un gran reto que es el desarrollo de esquemas de evaluación que permitan la introducción de los nuevos productos de la salud sin dejar de cumplir su principal misión que es la protección de la salud pública.

Actualmente se reconocen tres elementos claves para que un nuevo medicamento cuente con un desarrollo clínico exitoso, este tema ha sido tratado los capítulos, 10, 22 y 32, sin embargo, se considera necesario un resumen de estos:

- Protocolo de ensayo clínico: selección de un adecuado diseño de la investigación que responda a las necesidades del producto en cuanto a las variables a evaluar y las condiciones existentes para su medición (véase capítulo 9). De manera que disminuyan el número de modificaciones, garantice la calidad de los datos generados y su aceptación por las autoridades reguladoras. Como tendencias que han ganado espacio en los últimos años están el uso de biomarcadores validados que permiten predecir el beneficio clínico de la intervención en estudio y la conducción de estudios de simulación con el objetivo de validar el diseño de este.
- Selección de los sitios clínicos a participar: resulta de vital importancia la definición de cuantos sitios se necesitarán para alcanzar los objetivos del estudio y la evaluación de los mismos, para determinar la factibilidad del protocolo del estudio. Todos los aspectos relacionados con el tema contribuyen de manera significativa a la disminución de los tiempos de reclutamiento de pacientes.
- Selección, reclutamiento y retención de los pacientes: es crucial que el investigador tenga bien definido las fuentes de pacientes del sitio para identificar los posibles a incluir. En este sentido, la digitalización de la información favorece el acceso a base de datos de pacientes lo que incrementa notablemente la eficiencia de este proceso. Una estrategia muy recomendable es la difusión del estudio en los diferentes escenarios (audiovisuales, las sociedades científicas y los grupos de especialidades médicas, entre otros), considerando las regulaciones del país. Otros elementos son el dominio de los criterios de selección por el investigador, para brindar un adecuado respaldo de seguridad al paciente y la ejecución correcta del proceso de consentimiento informado. Estos elementos evitan desviaciones del protocolo.

Regulación legal de la investigación clínica

Antecedentes de las agencias reguladoras de medicamentos

Los países anglosajones históricamente han tomado la iniciativa de la regulación legal de la investigación clínica. El congreso de Estados Unidos de América en 1938 aprobó la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos (FDCA) la cual plantea que los productores de medicamentos son los máximos responsables de la seguridad de sus productos. Posteriormente en el 1953 modifican esta ley dando paso a la creación de la actual agencia reguladora de medicamentos americana, la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) la que inspeccionaba la idoneidad de las instalaciones farmacéuticas y la práctica demostró que esto no era suficien-

te. Por lo que en 1962 la enmienda Kefauer-Harris a esta ley, autorizo a la Agencia de Drogas y Alimentos a exigir la producción de medicamentos bajo las normas de Buenas Prácticas de Manufactura.

Planteando que los productores no solo son responsables de la calidad y la seguridad de sus medicamentos, sino que también son los responsables de garantizar la demostración de la eficacia de los mismos, introduciendo como requerimiento a los laboratorios farmacéuticos, la presentación de información preclínica en animales que avale la seguridad de los productos que serán utilizados en seres humanos.

Posteriormente, en 1973 la Agencia de Drogas y Alimentos establece que las investigaciones clínicas deben cumplir con un conjunto de directrices que la industria farmacéutica acuñó con el término de Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Dentro de las cuales se destaca en primer término el requerimiento de aprobación del protocolo de ensayo clínico por un Comité de Ética en la Investigación.

Otro de los pioneros en la regulación legal de la investigación clínica es el Reino Unido, que sin lugar a dudas es quien ha llevado la iniciativa en Europa. Ellos emitieron la Ley de Medicamentos en 1968, actualmente vigente. Además, cuentan con el sistema "Ley Común" que ha introducido un gran número de normas y de guías en las últimas décadas.

La Ley de Medicamentos estableció en un inicio el Certificado de Ensayos Clínicos (CTC) lo que constituyó en aquel entonces la aprobación del uso del medicamento en la clínica y al igual que la Agencia de Drogas y Alimentos, en último término exige la aprobación del protocolo de ensayo clínico por un comité de ética.

En 1981 el Reino Unido estableció un trámite más sencillo denominado Exención de Ensayos Clínicos (CTX) que establece, al igual que la Agencia de Drogas y Alimentos, iniciar los estudios clínicos si en un término de tiempo el productor no recibe ningún comentario por parte de la autoridad reguladora.

En otros países existen diferencias en cuanto a los mecanismos de evaluación y aprobación de los ensayos clínicos. Por ejemplo, en Alemania la ley básica que regula y controla la realización de los ensayos clínicos emitida en 1976 ha debatido profundamente la justificación ética del empleo de controles no activos en los ensayos clínicos. Las Buenas Prácticas Clínicas fueron implementadas en Alemania y en Francia en 1987. Aunque las autoridades reguladoras de estos países exigen una cantidad determinada de información, curiosamente no se requiere de autorización para la realización de ensayos clínicos. De hecho, en Alemania se deposita la información preclínica y clínica en la agencia y se revisa en caso que surja algún problema. Por otra parte, en Francia es suficiente una carta de notificación por parte del productor al Ministerio de Sanidad.

La evolución natural de los sistemas reguladores ha traído consigo diferencias en el manejo de la regulación de productos sanitarios. Lo que ha impactado negativamente en la extensión de los beneficios de una nueva terapéutica de una región a otra.

Como una solución en 1991 se conforma la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la cual tiene como meta principal adoptar posturas y rutinas que faciliten la aceptación de la información obtenida en los ensayos clínicos realizados en cualquiera de los países miembros. Aunque se ha avanzado en gran medida y se han eliminado un gran número de incompatibilidades, se tiene que seguir trabajando en el campo de la armonización. Aún persisten diferencias entre la Comunidad Europea y Estados Unidos en cuanto a las regulaciones para la investigación clínica y las Buenas Prácticas Clínicas.

Por su parte, Japón es el segundo mercado más importante en el mundo y su industria farmacéutica cuenta con un impresionante potencial de investigación; aquí las Buenas Prácticas Clínicas fueron introducidas en 1990, en lo esencial similares a las occidentales, las exigencias respecto a la información preclínica de toxicidad, el diseño de los ensayos y las dosis utilizadas pueden variar. Además, los problemas culturales son difíciles de soslayar como es el caso de la obtención del consentimiento informado o la inspección al sitio de investigación lo que interfiere con el concepto de honorabilidad del médico japonés.

En Cuba el desarrollo del Sistema Nacional de Salud, su alta especialización y elevada calificación de los profesionales, la disponibilidad de institutos de investigación que conforman el tercer nivel de asistencia médica a nivel nacional y el constante desarrollo de nuevos productos de la industria farmacéutica y biotecnológica, propiciaron que desde la década de los años ochenta se inicie la ejecución de ensayos clínicos, preferentemente en estas instituciones.

Los ensayos clínicos eran supervisados y controlados por el Ministerio de Salud Pública a través de la Dirección Nacional de Investigaciones adscrita al Viceministerio de Ciencia y Técnica y por sus direcciones especializadas, hasta la creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos en 1989. Los ensayos clínicos con vacunas profilácticas eran atendidos por la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología. El respaldo normativo estuvo en el Reglamento para el Registro de Medicamentos Nacionales y Extranjeros. Resolución Ministerial No. 42 del Ministerio de Salud Pública, emitido en 1979.

Por otro lado, en esta etapa algunas instituciones especializadas en ginecoobstetricia fueron reclutadas por organismos internacionales para la realización de estudios clínicos multinacionales donde se evaluaron diferentes métodos de anticoncepción, entre otros. La evaluación y seguimiento de estos estudios se realizó centralizadamente por los organismos internacionales.

Los antecedentes y desarrollo de los estudios clínicos en oncología antes de 1989 se mencionan en el capítulo 3.

Desde la publicación en 1979 y 1991 de los primeros reglamentos y requisitos para el registro de medicamentos de uso humano, respectivamente, se contemplaron los resultados de la investigación clínica como uno de los bloques informativos a presentar para la solicitud de registro sanitario de los medicamentos. Esta fue la referencia utilizada para evaluar las solicitudes de autorización de ensayos clínicos hasta la emisión en 1992 de una guía con la información mínima a presentar, que se tituló "Información a presentar para la solicitud de autorización de ensayos clínicos". Esta ha tenido varias actualizaciones.

Marco regulador

Marco regulador internacional

La línea evolutiva de la regulación de los medicamentos y de la evaluación clínica ha traído consigo el desarrollo de los sistemas de evaluación, lo que ha requerido del perfeccionamiento de los sistemas de salud. Por lo que cada país se ha visto en la obligación de crear su propio sistema de regulación legal de medicamentos y de investigación clínica para garantizar la seguridad y eficacia de los productos que se comercializan.

En esta dirección se desarrollan estrategias más eficaces de evaluación que den respuesta al alto nivel de desarrollo alcanzado por la industria biofarmacéutica y la necesidad de responder a problemas de salud sin opciones de tratamiento.

En Estados Unidos la regulación clasifica los ensayos clínicos en comerciales y no comerciales. Según este criterio estos son regulados por la Agencia de Alimentos y Drogas y por los centros médicos académicos.

En la Agencia de Alimentos y Drogas en Estados Unidos, la mayoría de los ensayos clínicos se regulan desde el proceso de aplicación de una nueva droga en investigación, proceso que debe cumplir cualquier producto que se pretenda presentar al registro sanitario. En el cual la industria farmacéutica presenta el expediente de un nuevo producto con toda la información de preclínica y el plan de desarrollo clínico con vistas a su revisión y la Agencia de Alimentos y Drogas determina si la información presentada justifica la utilización del medicamento en humanos, para estos fines la nueva droga en investigación tiene 30 días, si en este plazo de tiempo este no emite ningún veredicto, entonces la industria puede empezar los ensayos clínicos.

El marco legal para la implementación del proceso de la nueva droga en investigación es el Código Federal de Regulaciones (CFR 312, apartado 21) el que contempla dentro de sus principales acápites la protección de los pacientes que participan en los ensayos clínicos en sus capítulos 50, 54 y 56, los que establecen los requerimientos de consentimiento informado, de poblaciones vulnerables, aspectos financieros de la investigación clínica y de comités de ética de la investigación, respectivamente. En las directrices de Buenas Prácticas Clínicas se ubican las responsabilidades, funciones, aspectos metodológicos del diseño, conducción y análisis del ensayo clínico.

Como estrategia para garantizar el cumplimiento del Código Federal de Regulaciones, en 1991 la Agencia de Alimentos y Drogas implementa el programa de monitoreo de las investigaciones biológicas, el que realiza inspecciones a todas las partes involucradas en un ensayo clínico (promotores, investigadores y comités de ética) y tiene como objetivos:

- Proteger los derechos y el bienestar de los participantes en los ensayos clínicos.
- Determinar la calidad y confiabilidad de los datos obtenidos en los ensayos clínicos.
- Valorar el cumplimiento del cuaderno de recogida de datos.

Igualmente, la Agencia de Alimentos y Drogas americana ha desarrollado modelos que introducen conceptos revolucionarios en el manejo regulador de los nuevos productos en desarrollo. Los cuatros de mayor impacto son:

- El registro acelerado que establece un camino expedito para el desarrollo clínico de productos destinados a enfermedades crónicas sin opciones de tratamiento como el cáncer.
- La regulación de medicamentos huérfanos dirigida a estimular el desarrollo de medicamentos con financiamiento viable, destinados a pequeños grupos de pacientes.
- El otorgamiento del registro a medicamentos utilizando como base la predicción del beneficio clínico razonable a través de biomarcadores usados como *endpoints* para evaluar la eficacia del producto en investigación. En este campo se lleva a cabo por las agencias reguladoras un programa para el desarrollo de nuevos biomarcadores.
- Desarrollo de proyectos para el modelaje y la simulación de ensayos clínicos para la predicción de resultados en estos, contribuir a la optimización de los diseños y brindar un mayor soporte a los datos de eficacia y seguridad del producto que se presenta a registro.

Como parte de estos cambios, la Agencia de Alimentos y Drogas desarrolla la iniciativa de transformación de los ensayos clínicos, la cual promueve proyectos destinados aumentar la calidad y eficiencia de los ensayos clínicos. Por un lado, con el monitoreo eficiente y efectivo cuya meta es identificar las mejores prácticas y desarrollar estrategias

que les permitan a los promotores garantizar la calidad de la investigación y optimizar los recursos requeridos. Uno de los principales resultados de este proyecto es la nueva metodología de monitoreo por riesgos. La que actualmente se encuentra implementada.

Por otra parte se implementó la mejora del sistema de reportes de eventos adversos serios correspondientes a un nuevo medicamento en investigación, por los investigadores involucrados en los ensayos clínicos, que tiene como propósito hacer más eficiente y efectivo el sistema de reportes de los eventos adversos serios por parte de los investigadores y plantea la necesidad de documentar las prácticas de reporte de estos eventos y el manejo de la seguridad en los ensayos clínicos. El principal resultado en este apartado es la implementación de los comités de seguridad de datos, los desempeñan una función fundamental en el análisis e interpretación de los datos de seguridad.

En Europa el sistema de regulación está conformado por una red de 50 autoridades reguladoras de 28 países de los estados miembros de la Unión Europea más Islandia, Liechtenstein y Noruega, los que se integran en la Comisión Europea y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Los estados miembros colaboran y comparten con la Agencia Europea de Medicamentos conocimientos especializados en la evaluación de medicamentos e intercambian información sobre seguridad, supervisión de ensayos clínicos y cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas.

La Directiva de Ensayos Clínicos (CTD) de la Unión Europea actualmente regula la industria farmacéutica a través de directrices específicas sobre esta materia. La primera de estas directrices (Directiva 20/2001. Ensayo clínico) estableció el marco con los criterios generales para los ensayos clínicos en los países miembros y se compone de los cinco apartados:

- Protección de los pacientes participantes en el ensayo clínico y el rol de los Comités de Revisión y Ética.
- Responsabilidades de las partes participantes.
- Tratamiento de datos.
- Diseño estadístico.
- Garantía de calidad.

Sin embargo, esta directiva en su implementación no logró una armonización completa, ya que las entidades reguladoras de la Unión Europea la ejecutaron de manera diferente en su propia legislación. Además, fue criticada por no diferenciar entre los ensayos clínicos en función de su nivel de riesgo e incrementó sus costos significativamente. Lo cual es la principal causa del número decreciente de ensayos clínicos que se realizan en la Unión Europea. Por ejemplo, entre 2007 y 2011, el número de solicitudes de prueba se redujo en un 25 % y el retraso promedio en comenzar una prueba aumentó en un 90 % (a 152 días). Un Comité Selecto de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Comunes de 2012 examinó cuestiones relacionadas con la Unión Europea, la Directiva de Ensayos Clínicos y su implementación en el Reino Unido. Otras críticas similares llevaron a un nuevo Reglamento de Ensayos Clínicos (UE 536/2014) que se acordó en 2014.

Entre 2004 y 2016 el número global de ensayos clínicos conducidos ascendió de 12 018 a 234 321. A pesar de esta situación en Europa entre el 2009 y el 2015 el total de estudios conducidos disminuyó en un 15 %. Debido a los requerimientos regulatorios establecidos por la Directiva Europea de Ensayos Clínicos la cual demandaba de altos costos y tiempos excesivos para la conducción de ensayos clínicos en la región. Todo lo cual evidenció la necesidad de una reforma regulatoria armonizada que incrementara la eficiencia regulatoria.

Como resultado en el 2014 se publica la Regulación No. 536, que entró en vigor en mayo del 2016 y tiene como objetivos:

- Garantizar la seguridad del paciente y mejorar la transparencia de los ensayos clínicos.
- Simplificar el proceso de solicitud de ensayos clínicos para lo que se implementan procedimientos para evaluar y autorizar ensayos clínicos que eliminan la duplicación de procesos y reducen los tiempos del proceso.
- Introducir el concepto de aprobación única de un ensayo clínico, que reemplaza las aprobaciones por separadas a cargo de las autoridades nacionales competentes y comités de ética.
- Reconocer de manera formal el "copatrocinio", mediante el cual dos organizaciones pueden compartir las responsabilidades del patrocinador. Lo cual puede ser más adecuado en el entorno donde los fideicomisos y las universidades locales pueden colaborar estrechamente para llevar a cabo ensayos clínicos. Una parte clave de la nueva regulación es el portal y la base de datos de toda la Unión Europea que proporcionará un punto único de entrada para todas las aplicaciones de ensayos clínicos en la Unión Europea.
- Introduce el concepto de "ensayo de baja intervención", que permite adoptar un enfoque más basado en el riesgo para la aprobación de ensayos clínicos en los Estados miembros de la Unión Europea. En este último se definen tres niveles de riesgos, consistentes en:
    - Ensayos de tipo A: el riesgo no es mayor que el de la práctica médica estándar. Se aplica cuando un medicamento se utiliza dentro de los criterios bajo los cuales se registra o se utiliza fuera de su uso registrado, pero con evidencia publicada de bajo riesgo.
    - Ensayos tipo B: un riesgo algo mayor que el de la práctica médica estándar. Se incluyen las modificaciones de dosis o combinaciones con otros

productos médicos donde la interacción puede ser sospechosa.

- Ensayos de tipo C: un riesgo considerablemente mayor que el de la práctica médica estándar. Esto incluye ensayos para los cuales un medicamento no ha sido licenciado en la Unión Europea.

Marco regulador nacional

El desarrollo de las normativas y regulaciones para los ensayos clínicos en Cuba ha ido conforme al desarrollo de la industria biofarmacéutica y la autoridad reguladora de medicamentos; así como teniendo en consideración el avance vertiginoso en el ámbito normativo internacional. Se propone revisar el tema en dos partes, la relacionada con regulaciones de ensayos clínicos y las que abordan las normativas de las Buenas Prácticas Clínicas que fueron tratadas en el capítulo 4.

La creación en 1989 del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos como autoridad reguladora de Medicamentos, en la actualidad Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), tiene entre sus seis funciones básicas, la autorización de los ensayos clínicos para garantizar la protección, beneficios, derechos y seguridad de los pacientes (sanos y enfermos) involucrados en la investigación clínica, así como un diseño, conducción y análisis de acuerdo con los principios científicos, para cumplir con los objetivos propuestos en cada estudio.

Como parte de la base legal y normativa que ampara la planificación, ejecución, conducción y evaluación de los ensayos clínicos se emitió desde 1991, la Resolución Ministerial No. 178 que considera lo planteado en la Ley No. 41 de Salud Pública donde define que el Ministerio de Salud Pública tiene a su cargo la rectoría metodológica, técnica y científica, en la prestación de los servicios de salud y a esos fines regula el ejercicio de la medicina y las actividades que le son afines y por otro lado, el desarrollo acelerado de la industria biofarmacéutica cubana. Se dispuso sin excepciones la necesidad de autorización de la autoridad reguladora para proceder al inicio de las investigaciones o ensayos clínicos en humanos. A partir de esta resolución se ponen en vigor disposiciones y regulaciones que garantizan estos propósitos.

Dando respuesta a esta resolución en 1992 surgieron los primeros requerimientos para esta autorización nominados como "Información a presentar para los ensayos clínicos", muy escuetos y sencillos que establecían solamente las características de la información químico-farmacéutica, preclínica y clínica, necesaria a presentar para realizar la solicitud de autorización de ensayos clínicos, que se fue completando y estuvo en vigor hasta el 2000 (Orta Hernández, Ortega Larrea y Cartaya López, 2001). Se pueden mencionar como productos pioneros en esta etapa, los interferones del Centro de Investigaciones Biológicas, en la actualidad Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y la vacuna contra el meningococo del Instituto Finlay de Vacunas.

La aprobación e implementación de estos requerimientos trajo por consecuencia la necesidad de establecer y organizar aspectos que constituían pilares del ensayo clínico, como lo es el producto en investigación. Así se crearon dos resoluciones por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos en 1994: Resolución No. 1/94 "Manejo de los medicamentos a utilizar durante la ejecución de los ensayos clínicos" y Resolución No. 2/94 "Procedimientos para el almacenamiento, transporte y distribución de medicamentos para ensayos clínicos". Con estas se dio respuesta a la necesidad real existente de disponer de normas que garantizaran no solo la dispensación adecuada, sino todos los elementos presentes en el proceso de la manipulación y distribución del producto en investigación, incluyendo los procedimientos para esta actividad. Se utilizó tratamiento particular para el caso de las vacunas profilácticas y otros productos biológicos que requerían cadena de frío en su transportación.

Estas resoluciones fueron derogadas en el 2000 con la emisión de la Regulación No. 26/2000 "Requerimientos para el manejo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes" que constituyó una muestra de la evolución ascendente en el ámbito regulador de la evaluación clínica en los productos en desarrollo. En esta se unificaron las dos regulaciones existentes (que con el tiempo resultaron no funcionales), con el objetivo de concentrar la información y los lineamientos necesarios para organizar y controlar los productos en investigación (incluyendo placebos y productos de referencia, si procedía), que intervienen durante la planificación y ejecución de los ensayos clínicos en cuanto a su almacenamiento, transporte y distribución.

También se definieron las responsabilidades de todas las partes involucradas en la realización de los ensayos, en el contexto del Sistema Nacional de Salud y teniendo en cuenta las características del proceso investigación-desarrollo de los productos.

Se detallaron todos los aspectos relacionados con el etiquetado, envase, embalaje, manipulación y transportación, así como el procedimiento y flujograma a seguir para garantizar el adecuado recorrido y exitosa recepción en el destino final de todos los productos involucrados en el ensayo clínico. Se han introducido adecuaciones a esta normativa por lo que se encuentra en actualización dado el desarrollo y dimensión de estos estudios en el país que requiere de nuevas disposiciones consistentes con el progreso de la industria y las nuevas formas de almacenamiento,

distribución y transportación de los productos en investigación en las diferentes instancias.

En 1996 se puso en vigor la Resolución No. 120 sobre el desarrollo de las investigaciones científicas en el país y el crecimiento en la obtención de nuevos productos con posibles efectos terapéuticos en enfermedades muy graves, para lo que era conveniente agilizar el inicio de los ensayos clínicos con nuevas opciones de tratamiento, aplicando variantes de evaluación y aprobación más expeditas que las que se aplicaban habitualmente.

Esto conllevó al establecimiento de disposiciones que regularon la "realización del ensayo clínico piloto" para la evaluación de productos y procedimientos terapéuticos novedosos en pacientes con enfermedades excepcionalmente graves, para los cuales no existen otras opciones en la terapéutica convencional.

Para estos casos se requirió información con fundamentación, caracterización del producto, estudios que ampararan la seguridad, estabilidad durante el tiempo del ensayo y el protocolo del ensayo clínico que se proponía. Se facultó también al Centro para el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos, aprobar la relación de los hospitales que pudieran realizar este tipo de ensayos y se limitó el empleo de esta categoría de ensayos a menos de 20 pacientes, solo para casos de neoplasias malignas en estadios avanzados, sida o enfermedades autoinmunes en periodo terminal.

El ejemplo clásico de estos productos no forma parte del cuadro básico de la terapéutica convencional, sino que lo constituyen los inmunobiológicos, entre los que se encuentran los interferones, interleuquinas, vacunas contra el cáncer y el sida y otras terapias novedosas como los anticuerpos monoclonales y la terapia génica, en el grupo más representativo de las variantes referidas.

Con el desarrollo de la industria farmacéutica cubana se impulsa la obtención de los medicamentos genéricos, al respecto en el arsenal regulador cubano se emitió la Regulación No. 18/99 "Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia". Estos estudios constituyen una alternativa práctica para garantizar la equivalencia biológica, teniendo en cuenta lo difícil que resulta evaluar directamente la equivalencia terapéutica (estudios que no resultan sencillos, rápidos, ni económicos).

Esta regulación brindó los aspectos fundamentales para definir la realización de este tipo de estudios, necesario cuando se pretende introducir en el mercado una alternativa farmacéutica o un genérico, para demostrar la analogía entre la formulación genérica y la original. Además, incluye una guía para la confección del protocolo de trabajo de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia que contenía los aspectos prácticos y metodológicos a considerar durante la planificación y ejecución de un ensayo, en concordancia con lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas vigentes en el país en ese momento.

Luego de varios años realizando estos estudios se actualizó la Regulación No. 18/2007 atendiendo a la novedad y categoría de los medicamentos según se clasificaron en los "Requisitos para la solicitud de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano" vigentes en el momento. Se incluyó como anexo la actualización de la "Guía para la confección del protocolo de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia". Se incluyó también el listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud para cuyos registros las autoridades reguladoras solicitan generalmente estudios de bioequivalencia; el listado de sustancias con sospechas de bioinequivalencia; el listado de prioridades para la realización de estudios de bioequivalencia en el país; el listado de productos de referencia recomendados por la Organización Mundial de la Salud, las tablas de los tamaños de muestras, según parámetros estadísticos, y la evaluación de riesgo sanitario de los medicamentos.

Es importante considerar que la aplicación de esta regulación lleva implícito el análisis y la revisión de otros documentos normativos relacionados con esta temática para la decisión de la realización de un estudio de bioequivalencia y la elaboración de su protocolo. Entre otras se incluyen los "Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multorigen" y los "Requerimientos para aplicar, diseñar y aprobar un ensayo de disolución en capsulas y tabletas de liberación inmediatas".

En Cuba la Regulación 21/2008 "Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos" se abordan aspectos técnicos, metodológicos, legales y administrativos de los trámites de ensayos clínicos. En esta establecen tres elementos fundamentales:

- Aspectos fundamentales de tipo administrativo, técnico y científico para realizar la solicitud de autorización de ensayos clínicos o la modificación de los autorizados, este último aspecto se regula por primera vez.
- La información que debe contener la documentación que se presenta para realizar estas solicitudes, con una descripción detallada en cada uno de los bloques de información. Se incorpora por primera vez particularidades para los productos biológicos y la información detallada de la documentación químico-farmacéutico-biológica.
- Consideraciones respecto al control, auditorías (inspecciones), seguimiento y particularidades de algunos tipos de productos en investigación (vacunas y biológicos y biotecnológicos).

Esta regulación contiene entre sus anexos la "Guía metodológica para la confección del protocolo de ensayo clíni-

co en fase II o III", que contiene los elementos fundamentales y procedimientos administrativos y científico-técnicos a considerar para la realización del estudio y la "Guía para la confección del informe final de la investigación".

Con esta regulación se incorporan nuevos elementos, que hasta el momento se habían sucedido y tratado de modo particular, en unas ocasiones, caso a caso, dependiendo de las características del producto y en otras tomando en consideración lo que establecen al respecto las normativas internacionales. Un elemento es el tratamiento específico del trámite de modificaciones a los ensayos clínicos, en el que se plantea la obligación al promotor de solicitarlas, se define la documentación a presentar y los métodos de autorización de las mismas.

Otro tema que se incluye es el relacionado con los productos biotecnológicos y biológicos, en el que se describen las particularidades de la información biológica a presentar, para las diferentes fases del ensayo clínico (fases I, II y III). Además, se tratan con independencia las consideraciones generales sobre la evaluación clínica en vacunas, abordando las características de los estudios de reactogenicidad, farmacodinamia e inmunogenicidad. Aparece también, por primera vez, en esta regulación el apartado "Otras consideraciones", que expresa la potestad de la autoridad reguladora para la realización de las auditorías/inspecciones en cualquiera de las etapas del ensayo clínico (planificación, ejecución o finalizado) y sus características.

La concepción más amplia de esta regulación implica que tiene dos vertientes que completan el proceso de evaluación clínica en el caso de los ensayos clínicos: la primera alcanza solo la etapa de planificación del ensayo y lleva implícito la revisión y análisis del comité de ética, el resultado de los estudios anteriores (cuando procede) y el protocolo de la investigación a realizar con un diseño que responda a los objetivos planteados y a la fase de desarrollo del producto en investigación; la segunda es la que corresponde a la realización de auditorías (inspecciones), en la que se comprueba acerca de la adherencia al protocolo, el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y de los requisitos reguladores vigentes.

La actualización de esta Regulación No. 21/2008 obedeció a la cuantía y complejidad de los estudios clínicos que se ejecutaban en el país, a partir del acelerado desarrollo de la industria biofarmacéutica, que condicionó una etapa superior para el perfeccionamiento de las investigaciones clínicas en los seres humanos. Tanto el desarrollo de las nuevas entidades, como la demostración de intercambiabilidad terapéutica y la búsqueda de nuevas alternativas diagnósticas o terapéuticas con medicamentos nuevos y conocidos, incrementaron el número de ensayos clínicos en sus diferentes fases para la demostración de seguridad y eficacia previo a su registro sanitario.

Esta regulación actualizada tuvo en consideración la experiencia de la autoridad reguladora y los resultados de su desempeño en el cumplimiento de la función básica de autorización de ensayos clínicos, su cumplimiento como en otros casos lleva implícito el manejo y aplicación de otras regulaciones vigentes relacionadas con la planificación, ejecución, conducción, control e inspección a ensayos clínicos y actividades afines.

Se describe en detalle la información que debe contener la documentación que se presenta para realizar solicitudes de autorización o modificación de ensayos clínicos, así como otras consideraciones respecto al control, inspección, seguimiento y particularidades de algunos tipos de productos en investigación.

Para facilitar el trabajo a los investigadores y promotores se anexan los modelos de solicitudes para trámites de autorización y modificación de ensayos clínicos. También la guía con la información administrativa, químico-farmacéutica-biológica y no clínica que debe contener la solicitud, el programa nacional de inspecciones a ensayos clínicos, una guía metodológica para la confección del protocolo de ensayo clínico, las recomendaciones generales a tener en consideración para la evaluación clínica de vacunas, los requerimientos para la solicitud de modificaciones a ensayos clínicos autorizados, la guía para la evaluación de riesgo sanitario de los medicamentos y la guía para la confección del informe final del ensayo clínico que se ha detallado el capítulo 10.

En la década de los años 2000 se consideró, además, la necesidad de dar un tratamiento diferenciado, por su complejidad, a las enfermedades que amenazan la vida, como el cáncer y el sida. Por la importancia que reviste y los esfuerzos que se realizan para encontrar el tratamiento óptimo, teniendo en consideración su cuadro de morbilidad-mortalidad en el país y la ineficacia de los tratamientos convencionales, se condicionó la necesidad científica y ética de acelerar las investigaciones, en especial los ensayos clínicos, lo que implica el perfeccionamiento de los procedimientos actuales y el establecimiento de otros que permitieran una evaluación integral más ágil de los productos en investigación destinados a la terapéutica de estas enfermedades. Para esto se elaboró la Regulación No. 27/2000 "Requerimientos para ensayos clínicos fase I y fase II con productos en investigación nacionales destinados al tratamiento de cáncer y sida".

De acuerdo con la actualidad científica internacional en esta se detallaron los aspectos fundamentales de tipo administrativo, técnico y científico requeridos para la solicitud de autorización de ensayos clínicos nacionales en fase I y II, de productos en investigación, destinados al tratamiento de cáncer y sida. En la evaluación de estos productos se puede presentar con frecuencia el antecedente de la rea-

lización de ensayos clínicos pilotos y el solapamiento de etapas investigativas en humanos, tal como puede ser ensayos en fase I y II e incluso decursar de conjunto en diferentes fases de ensayo clínico.

Los aspectos que se mencionan en esta regulación, forman parte del desarrollo y alcance de la industria y su entorno regulador de acuerdo con el contexto y la actualidad científica internacional, flexibiliza y facilita el entendimiento con productores e investigadores, para agilizar el proceso de evaluación de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos en los que se aplican productos con este grado de novedad.

La aplicación de esta regulación permitió identificar la necesidad de especificar las normas para el caso de las vacunas terapéuticas, término que asimila todo lo que siempre estuvo conceptualizado como inmunoterapia activa específica y se ha generalizado para tratar pacientes en diferentes estadios de su enfermedad con un enfoque inmunoterapéutico, induciendo respuesta inmune específica, manipulándola y dirigiéndola convenientemente para aliviar la enfermedad, disminuir sus secuelas o gravedad, prevenir complicaciones y extensión de la misma. En este contexto se emite el anexo 2 a la Regulación No. 27/2000 "Puntos a considerar en la estrategia de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas en cáncer y sida".

Se conoce la importancia que reviste este tipo de vacunas dentro de la inmunoterapia moderna, basada por un lado en su evaluación en pacientes enfermos y generalmente en estadios avanzados de su enfermedad, con elevada morbilidad-mortalidad y carencia de otras terapias efectivas en su enfermedad diana. Por otro lado, están las ventajas respecto a otras terapias biológicas relacionadas con su buena tolerabilidad, efecto más prolongado por inducción de memoria inmunológica específica, humoral y celular, y posible uso de múltiples dianas. Estas características determinan desde el punto de vista ético, científico y social, una valoración riesgo-beneficio favorable a las vacunas; cuyo principal propósito es lograr un efecto que redunde en la mejoría de la calidad del proceso defensivo contra la enfermedad, incremento de la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

El desarrollo clínico de este grupo heterogéneo de agentes biológicos ha estado limitado por la frecuente aplicación de estrategias desarrolladas para medicamentos convencionales tales como agentes citotóxicos. En este sentido se identifica la necesidad de revisar los elementos que se agrupan en el ámbito regulador para la evaluación clínica de vacunas terapéuticas, principalmente en las indicaciones de cáncer y sida, y definir explícitamente algunos puntos a considerar en la estrategia de evaluación clínica, centralizados en la flexibilidad y características propias de las vacunas terapéuticas. De este modo el proceso de evaluación en la etapa de investigación-desarrollo se hace más ágil en su revisión por las autoridades reguladoras nacionales e internacionales.

Este documento constituye una guía a tener en consideración por los productores, investigadores, centro de coordinador de ensayos clínicos y autoridad reguladora de medicamentos (Orta Hernández y Valenzuela Silva, 2014), para fortalecer el proceso de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas, desde los ensayos de prueba de principios y su avance hacia estudios decisivos donde la eficacia de las mismas quede demostrada en el escenario apropiado.

Con la experiencia de la autoridad reguladora, el número de ensayos clínicos autorizados y ejecutados, los resultados de estos y la información acumulada se emite la Regulación No. 45/2007 "Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos". En la guía para la confección del protocolo de ensayos clínicos de los "Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos" se incluyen los aspectos relacionados con la aparición de eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos (clasificación, según intensidad y relación de causalidad), la conducta a seguir frente a los mismos y los datos para incluir en el reporte.

Así, la cantidad y complejidad de los estudios clínicos exigieron el establecimiento de requerimientos para el control por la autoridad reguladora de medicamentos de los eventos adversos que se presentan durante la ejecución de los ensayos clínicos en fases I, II, y III. Esta regulación busca impulsar el monitoreo activo que permita obtener mayor información y, en consecuencia, un mejor análisis y control de los eventos, para tomar las acciones necesarias y de esta forma contribuir a regular, controlar y comprobar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en los ensayos clínicos que se ejecutan en el país.

Con su aplicación se cumple el objetivo de establecer los aspectos fundamentales a tener en cuenta para realizar la clasificación de las categorías que se utilizan para reportar la intensidad y relación de causalidad de los eventos adversos que ocurren en el transcurso de la realización de los ensayos clínicos. Además, se describe la información que debe contener la documentación que se presenta, tanto para la notificación como para el reporte de los eventos. Su implementación ha facilitado la obtención de información válida y pertinente al respecto, muy necesaria para la toma de decisiones en el seguimiento de los ensayos y posibilidad de tomar las medidas pertinentes cuando se requieran.

Se ha repetido en varias ocasiones sobre el desarrollo alcanzado por la industria biofarmacéutica en el mundo y en Cuba, lo que ha permitido contar en la actualidad con medicamentos novedosos para el tratamiento de enfer-

medades crónicas y altamente debilitantes. Los productos biológicos, en particular las proteínas recombinantes y los anticuerpos monoclonales, representan un gran porcentaje dentro de los medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, la artritis, las disfunciones cardiacas y el sida.

Aun cuando hasta el momento no se ha mencionado ninguna regulación relacionada con el registro sanitario explícitamente, para el caso de los productos biosimilares es diferente el tratamiento. El acceso a las terapias basadas en la utilización de los productos biológicos se ha visto limitada, en particular en los países del tercer mundo, como consecuencia de los altos costos establecidos para su comercialización. El vencimiento de las patentes y la protección de datos para muchos de estos productos en los últimos años, abre la oportunidad para otros fabricantes de producir y comercializar con precios aceptables medicamentos diseñados como similares a los originalmente registrados. Estos medicamentos se han definido por especialistas de diversos países como biosimilares, aunque también se han empleado otros términos como biogenéricos, productos biológicos conocidos y *follow-on biologicals*.

La Regulación No. 56/2011 "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos" establece los lineamientos para el registro de los productos biológicos conocidos multiorigen e incluye determinados elementos a considerar para la solicitud de autorización de ensayo clínico.

Los requisitos establecidos en este documento son aplicables a productos biológicos de producción nacional o importación, cuyo ingrediente farmacéutico activo, sea obtenido por técnicas del ADN recombinante (proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales), siempre y cuando cumplan con la definición.

La Resolución No. 70/2014 indica la necesidad de presentar la evidencia de trámite de solicitud de inscripción del ensayo clínico en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos como uno de los requisitos para la solicitud de autorización de ensayo clínico al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (véase acápite "El registro de ensayos clínicos en Cuba"). Es de suma importancia que tanto investigadores como promotores comprendan que registrar los ensayos clínicos evidencia respeto a las personas que voluntariamente participan en las investigaciones y contribuye a garantizar su seguridad y protección.

Como bien se conoce, los productos en fase de investigación clínica, según lo establecen las regulaciones nacionales, son destinados para un uso exclusivo en los ensayos clínicos autorizados por la autoridad reguladora de medicamentos y pueden tardar varios años en finalizarlos y lograr con sus resultados la autorización de comercialización del producto, que se traduce en tiempo de espera por los pacientes que por determinadas causas no pueden participar en los ensayos clínicos autorizados.

El tratamiento compasivo es un método flexible que consiste en la utilización excepcional del producto en investigación, fuera de un ensayo clínico, en pacientes aislados con enfermedades serias o con compromiso inmediato para la vida, cuando se considera indispensable como opción de tratamiento de condiciones que no tienen alternativa terapéutica disponible. Con este principio, se emitió la Regulación No. 63/2012 "Requerimientos para autorización de uso compasivo de productos en investigación" (CECMED, 2012), que al margen de un ensayo clínico, transita desde el uso excepcional en pacientes aislados bajo la responsabilidad absoluta del facultativo hacia el desarrollo por promotores e investigadores de protocolos con diseños abiertos concebidos para tratamiento de un número determinado de pacientes.

Buenas Prácticas Clínicas

Por la importancia, evolución de los estudios clínicos y resultados del trabajo realizado en el orden cronológico corresponde mencionar la Resolución Ministerial No. 48, emitida en 1992, en la que se trata sobre la calidad e imparcialidad de la información generada en un ensayo clínico, así como que los resultados obtenidos sean comparables y aceptados incluso internacionalmente. Para lograr estos resultados es preciso realizar estos ensayos clínicos dentro de un conjunto de pautas y guías conocidas como Buenas Prácticas Clínicas, que se expusieron en el capítulo 4.

Las Buenas Prácticas Clínicas expresan los requerimientos para el desarrollo de una investigación en esta área, así como la implantación de una serie de medidas sistematizadas, para la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos, en aras de asegurar la protección de los derechos e integridad de los pacientes sometidos a ensayo clínico, de forma tal que permitan controlar que el estudio se realice con objetivos concretos para alcanzar los propósitos con alto nivel de calidad preestablecido.

Por otra parte es necesario reconocer la cuestión del empleo racional y económico de los recursos. Si un ensayo clínico se realiza con todo rigor y cumpliendo todas las condiciones, solo ha de hacerse una vez; esto es importante desde el punto de vista ético, por cuanto un menor número de pacientes son sometidos a sustancias en etapa experimental. El objetivo es focalizar los esfuerzos y el éxito con estudios de mejor calidad.

De esta manera se pone en vigor el primer documento normativo de las Buenas Prácticas Clínicas en Cuba que ofrece una guía con los elementos y aspectos necesarios a tener en consideración durante la planificación, ejecución y conducción de los ensayos clínicos, para obtener resultados

creíbles y confiables. Estas Buenas Prácticas Clínicas se editaron en Cuba por primera vez, en 1992, y en esta ocasión el formato que se adopta para la elaboración del documento, se corresponde plenamente con el vigente en la Agencia de Alimentos y Drogas de Estados Unidos en ese momento.

El incremento vertiginoso de los estudios clínicos, el difícil manejo de esta normativa por los especialistas a cargo, así como el nivel de actualización en la temática con las disposiciones promulgadas en otros países, provocaron que en un periodo de tres años se revisaron y reestructuraron las Buenas Prácticas Clínicas, con una segunda edición en 1995, en esta ocasión con un formato similar al de la Unión Europea, conteniendo un glosario, las responsabilidades de las partes, identificadas con el Sistema Nacional de Salud e incorporándole algunos elementos propios de la necesidad del desarrollo, como son las responsabilidades de las instituciones en que se realizan los ensayos clínicos y especificaciones en el manejo de datos y aseguramiento de la calidad.

El trabajo consecuente en la implementación de las Buenas Prácticas Clínicas, el "estado del arte" en el campo internacional y la necesidad que la información clínica generada tenga calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos sean confiables, comparables, aceptados y creíbles a los niveles internacionales más exigentes, trajo consigo la actualización de las Buenas Prácticas Clínicas, que se inició en 1999 y se realizó su tercera edición con el respaldo de la Resolución Ministerial No. 165/2000, utilizando el formato de la Conferencia Internacional de Armonización, por ser más general y abarcador y mantener el estándar de un grupo de países del primer mundo, sitio donde tienen que competir los productos cubanos.

La novedad en estas guías radica en la incorporación de nuevos elementos como lo son el "Manual del investigador" (recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación que son relevantes en los seres humanos), los "Documentos esenciales para la conducción de un estudio clínico" (documentos que individual y colectivamente permiten evaluar la realización de un estudio y la calidad de los datos producidos) y el nivel de detalle y actividades a realizar por cada uno de los componentes que están ligados a la actividad del ensayo clínico en cualquiera de sus etapas de realización (antes, durante, después).

En el 2005 se emiten las *Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas*, elaborado por el Grupo de Buenas Prácticas Clínicas de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PANDRH) y Cuba desde 2007 se adscribe a su uso e implementación. Este documento adecúa las Buenas Prácticas Clínicas para la región e incluye como novedoso el capítulo que detalla las responsabilidades de las autoridades reguladoras de medicamento nombrado "Programa de vigilancia del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas para las autoridades reguladoras".

Entre sus anexos se brindan pautas para el trabajo de los comités de ética, que incluyen las "Guías operacionales de Comités de Ética", un "Cuestionario de autoevaluación de los Comité de Ética" y las "Guías operacionales del consentimiento informado". Se brinda también la "Guía para las inspecciones a un investigador clínico".

Hay que expresar con énfasis marcado que es precisa la aplicación y el estricto cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en la planificación, ejecución y conducción de los ensayos clínicos, de modo que quede clara y explícita, la forma en que se aplica este concepto en toda la cadena que conforma la estrategia de evaluación clínica durante el desarrollo de un medicamento.

La autoridad reguladora de medicamentos nacional, desarrolló un trabajo en el campo de los ensayos clínicos y la implementación de Buenas Prácticas Clínicas que avala la experiencia y desempeño de la función básica de autorización de ensayos clínicos desde 25 años atrás, entre los aspectos más generales se encuentran:

- Desarrollo de bases legales y normativas del entorno regulador de la actividad de ensayos clínicos.
- El mejoramiento continuo de las bases técnicas y metodológicas para el desarrollo del proceso de evaluación, control e inspección.
- La magnitud, complejidad y experiencia en el proceso de la evaluación clínica para registro y autorización de ensayos clínicos.
- Fortalecimiento del Programa Nacional de Inspecciones a Ensayos clínicos.
- Formar parte de la Red de Evaluación Clínica de Vacunas para países en desarrollo de la Organización Mundial de la Salud desde su creación en 2004.
- Evaluación y certificación por la Organización Mundial de la Salud en el proceso de aceptabilidad de la vacuna de hepatitis B, en el 2000 con seguimiento en 2002 y recalificación en 2003, 2008, 2010 y 2016.
- Evaluación y certificación como Agencia Reguladora de Medicamentos de Referencia de Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS, 2010).
- Certificación del Instituto Nacional de Normalización y la Agencia Española de Normalización del Sistema de Gestión de la Calidad (2008-2017).

Con estos antecedentes y por la necesidad de entregar a la comunidad científica, pautas para alcanzar las condiciones requeridas en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y obtener una certificación que lo acredite, se aprobó en el 2008 la Regulación No. 52/2008 "Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas" y se inició su aplicación en el país. Se han certificado seis instituciones y se han recertificado cinco de ellas cada tres años como lo establece la regulación.

En la actualidad se encuentra en proceso de actualización para extender su alcance a todos los niveles de atención de salud.

Requerimientos regulatorios para la realización de ensayos clínicos

Generalidades

En cumplimiento con el marco regulatorio internacional y nacional se exige que un producto en investigación antes de su uso en seres humanos deba realizar estudios preclínicos, los que estarán en consonancia con la estrategia de desarrollo clínico del producto en investigación, y persiguen dos objetivos principales:

– Demostrar la calidad de fabricación del producto en investigación, dígase calidad farmacéutica en el caso de medicamentos para lo cual se realizan estudios de caracterización su formulación en los cuales se fijan sus especificaciones de calidad.
– Evaluar el posible efecto/eficacia y seguridad a través de los estudios de farmacología y de toxicidad, *in vitro* e *in vivo*, con el propósito de obtener las evidencias necesarias para respaldar el inicio de los ensayos clínicos en humanos.

En el primer objetivo, el reto principal está en función de garantizar que las características y el rendimiento de los lotes del producto en investigación utilizados en los estudios en animales se correspondan con los que se utilizarán en los ensayos clínicos y que estos a su vez sean consistentes con los lotes comerciales.

En respuesta a lo anterior, antes de iniciar los ensayos clínicos se debe presentar información químico-farmacéutica del producto en investigación que permita la identificación de los lotes y sus especificaciones de calidad mediante los correspondientes certificados de análisis. De manera que se pueda corroborar que no existen criterios que afecten los resultados de eficacia, como son la uniformidad de contenidos, la biodisponibilidad y la estabilidad del producto. Esta última debe abarcar la duración del ensayo clínico y evaluar parámetros como las impurezas totales, las que deben ser menores del 10 %. Es vital que los promotores cuenten con estrategias de calidad diseñadas, que tengan:

– Enfoque sistemático del desarrollo.
– Objetivos predefinidos.
– Bases científicas y gestión de riesgos de calidad.
– Control de productos y procesos.

Resulta importante considerar lo relacionado con la calidad del placebo, si es requerido, para lo que se debe asegurar su cegamiento en términos de todas las características sensoriales que puedan distinguir al activo del placebo. Estos incluyen la apariencia (color, forma, marcado), la sensación (masa, sensación bucal de suspensión), el olor y el sabor.

En el segundo objetivo los requerimientos regulatorios para el desarrollo preclínico de un nuevo producto destinado al uso en humanos, deben aportar suficientes evidencias que permitan conocer los efectos del producto en investigación en los sistemas corporales (farmacodinámica), su comportamiento en sangre y cómo es absorbido, distribuido, metabolizado y eliminado después de su administración (farmacocinética) y proporcionar información translacional de apoyo a la hipótesis que el producto puede ser efectivo en humanos.

Los efectos tóxicos de las dosis del producto en investigación, incluyendo la administración de dosis superiores a las destinadas al uso en humanos, y en caso afirmativo identificar los órganos diana de la toxicidad registrada y el margen de seguridad en términos de nivel de dosis de efecto adverso no observado o NOAEL, en relación con el peso corporal y la exposición al producto en investigación y su concentración en el torrente sanguíneo durante un intervalo de dosificación, por ejemplo, 24 h (toxicocinética).

La evaluación farmacológica preclínica se enfoca en tres líneas fundamentales de investigación: la evaluación de los efectos farmacodinámicos primarios, los secundarios y la farmacología de seguridad. Estos últimos deben incluir la evaluación de los efectos del producto en investigación sobre los sistemas cardiovascular, nervioso central y respiratorio. El diseño de estos estudios debe estar en función de las propiedades específicas del producto en investigación y de su intención de uso en seres humanos.

Los resultados de los estudios de farmacología deben permitir la identificación de las propiedades farmacodinámicas indeseables de una sustancia que pueden ser relevantes para su seguridad humana, los efectos farmacodinámicos o fisiopatológicos adversos del producto en investigación.

Por su parte los estudios toxicológicos preclínicos se realizan en dos especies de la mejor representatividad de la enfermedad en los seres humanos y su diseño debe tener en cuenta el uso de dosis y esquemas de tratamiento superiores a las previstas en los ensayos clínicos en humanos. Por lo que sus objetivos están dirigidos a caracterizar los efectos tóxicos del producto en investigación en los órganos diana, su relación con la dosis/exposición y, cuando sea apropiado, la reversibilidad potencial.

Los resultados de la evaluación toxicológica deben permitir la caracterización de los posibles efectos tóxicos que pueden ocurrir en las condiciones del ensayo clínico, brindar información para el cálculo de la dosis inicial a uti-

lizar en humanos y la identificación de los parámetros a considerar en el monitoreo clínico de los pacientes.

En el área clínica los requerimientos se enfocan en la aprobación inicial de los ensayos clínicos y el seguimiento de los mismos en función de su adherencia a las Buenas Prácticas Clínicas. En esta dirección se tiene en consideración el cumplimento de principios éticos para la investigación clínica con seres humanos. En los que se establece la necesidad de demostrar la optimización de los diseños de los ensayos clínicos, manejo de riesgo y la transparencia en las investigaciones clínicas (véase capítulo 11).

Por lo que las regulaciones internacionales y nacionales se enfocan en tres áreas claves de los ensayos clínicos:

- El manejo de los productos en investigación con todos los requerimientos para la realización de los pedidos, los envíos y las devoluciones de los suministros clínicos. Aspectos que forman parte de la interfaz y son complementarios a las aprobaciones de los ensayos clínicos por los comités de ética en la investigación. En este punto se presentan los requisitos que deben cumplir los comités en cuanto a constitución, responsabilidades, funciones y procedimientos sobre Buenas Prácticas Clínicas.
- El manejo de los eventos adversos con los criterios establecidos para la clasificación y requerimientos del reporte en cuanto a tiempos e información.
- Las inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas.

Requerimientos nacionales

En Cuba la conceptualización del marco teórico del sistema regulador que ampara las actividades relacionadas con los ensayos clínicos en la autoridad reguladora tiene un espectro muy amplio y su enfoque ha variado con el avance de la ciencia y la tecnología aplicadas al proceso de desarrollo de los medicamentos.

En 1991 se dispuso, sin excepciones, la autorización de la autoridad reguladora para proceder al inicio de las investigaciones o ensayos clínicos en humanos, con la presentación de la documentación correspondiente de los análisis químicos-farmacéuticos, farmacológicos y toxicológicos del nuevo producto en cuestión.

Se indicó en ese momento que la provincia fuera la encargada de la tramitación de los documentos referidos por intermedio de los vicerrectores o vicedecanos de investigaciones de los institutos superiores de ciencias médicas o facultades.

En un inicio se solicitó solo el protocolo del ensayo a realizar, el dictamen de los comités de ética en la investigación y un resumen de los estudios preclínicos realizados (1991). Unos años después (1995) se solicita información sobre los estudios de calidad y preclínicos que avalan la calidad y seguridad del producto en investigación. A través del tiempo se han realizado cambios, tales como:

- En el 2008 con la nueva edición de los requisitos se solicita el protocolo de investigación (véase capítulo 9), con los objetivos concretos y el diseño adecuado atendiendo a la etapa de desarrollo en que se encuentra el producto en investigación y la fase que se propone realizar, ya sean estudios para evaluar seguridad, tolerabilidad, reactogenicidad; parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, inmunogenicidad, aspectos biofarmacéuticos o de efecto/eficacia terapéutica.
  Para la elaboración de estos protocolos se tienen en consideración los lineamientos que se brindan en el anexo 3 "Guía para la confección de un protocolo de ensayo clínico" y anexo 4 "Consideraciones para la evaluación clínica de vacunas", de esta regulación, así como lo que establece la regulación de "Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia", en la guía para la confección de protocolos con estudios de este tipo. En todos los casos para la planificación y elaboración del protocolo se aplican los principios y normativas que se establecen en las directrices Buenas Prácticas Clínicas vigentes en el país.
- El dictamen de aprobación y la carta del Comité de Ética en la Investigación con los señalamientos realizados (cuando existan), con fecha, identificación, firma y función de los integrantes, deben declarar la no existencia de conflictos de intereses.
- Información de estudios clínicos anteriores en los cuales los resultados obtenidos justifiquen la realización del estudio actual y avalen el desarrollo de la investigación clínica del producto en investigación.
- Carta del titular del registro en conformidad con la realización del estudio y el compromiso de suministro del producto de investigación, cuando se trata de un ensayo con un producto registrado cuya solicitud no la realiza el titular del registro.

En el protocolo debe tratarse el balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los pacientes debe incluirse la evaluación de riesgo del producto en investigación según la guía para la evaluación de riesgo sanitario de los medicamentos que aparece como anexo en el documento.

Igualmente, en el 2008 la nueva edición de los requisitos contempla elementos en función de los cambios organizativos del Sistema Nacional de Salud, en la autoridad reguladora y en los aspectos propios de la experiencia y resultados de la actividad.

En el 2011 se implementa la Instrucción VADI No. 74 donde se plantea que en el marco de las transformaciones que tienen lugar en el Sistema Nacional de Salud y con

la intención de lograr una salud pública más eficiente y de mayor calidad, a partir del 2012 la realización de ensayos clínicos en cualquier unidad del sistema está sujeta a la aprobación por parte de la dirección del Ministerio de Salud Pública, antes de ser iniciada en las unidades de salud del país.

En todos los casos la Dirección de Ciencia y Técnica de conjunto con el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos realizan un análisis de factibilidad técnico económico del ensayo y dada la prioridad según el cuadro de salud de la población, así como las necesidades que se presenten por el centro promotor para el registro o comercialización de sus productos en Cuba y en el extranjero, dan el visto bueno al ensayo propuesto, para ser presentado al Consejo de Dirección del Ministerio de Salud Pública.

La Resolución No. 70/2014, indica la necesidad de presentar la evidencia de trámite de solicitud de inscripción del ensayo clínico en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos o el código de inscripción como uno de los requisitos para la solicitud de autorización de ensayo clínico a la autoridad reguladora.

Tendencias actuales

En los últimos años se ha revelado una verdadera explosión de enfoques innovadores para el tratamiento de enfermedades previamente no tratables o difíciles de tratar, especialmente cáncer y enfermedades raras o huérfanas (tanto cáncer como enfermedades de base genética). Estos avances constituyen una esperanza real para estos pacientes en estado crítico y para la industria biofarmacéutica, representan nuevos y emocionantes caminos científicos que podrían generar importantes beneficios comerciales.

Estas innovaciones son el resultado de cambios revolucionarios científicos, regulatorios en el desarrollo de medicamentos y modelos de negocios que convergen en el momento adecuado y crean un entorno altamente favorable que facilita el avance de estos nuevos enfoques y tratamientos. Muchas de estas nuevas soluciones como los receptores de antígenos quiméricos, la terapia génica CAR-T, también requerirán una nueva cadena de suministro y modelos operativos para respaldar la fabricación del producto y la prestación de atención al paciente.

Un impulsor de estos nuevos enfoques es la búsqueda de soluciones para enfermedades sin opciones de tratamiento y de terapéuticas más eficaces a las existentes, o lo que se conoce como *medicina de precisión*. El desarrollo de medicamentos mediante el uso de la informática (ensayos de simulación y diseño de nuevos medicamentos) es una de las áreas más prometedoras para el futuro. La base de la medicina de precisión es que el desarrollo y la manifestación de la enfermedad pueden variar mucho entre grupos pequeños, subpoblaciones e individuos. Los pacientes se eligen para el tratamiento según los resultados de las pruebas específicas como una prueba genética u otro biomarcador, pues estos indican la probabilidad de respuesta de la enfermedad del paciente (tumor, hepatitis C o fibrosis quística) al medicamento.

Durante mucho tiempo los tratamientos de enfermedades se han basado en las características fenotípicas de una persona como la edad, el peso, el origen étnico, el sexo y la salud actual. Ahora la investigación está tomando el siguiente paso en la medicina de precisión, desarrollando una comprensión del genoma, la proteómica y el microbioma. Demostrando mejoras significativas en los resultados del tratamiento en una amplia variedad de enfermedades (oncológicas, renales crónica, autoinmunes y raras como Duchenne). El objetivo principal es obtener el tratamiento correcto (dosis correcta y esquemas terapéuticos) para un paciente (o subpoblación) en particular con la ayuda de pruebas específicas y biomarcadores específicos que a menudo se utilizan como variables subrogadas para el tratamiento.

Esta mayor personalización de los tratamientos crea un desafío para los desarrolladores de medicamentos, reguladores y médicos. Los que deben responder estas interrogantes: ¿Cómo desarrollar efectivamente medicamentos para pequeñas poblaciones? ¿Cómo podrán los reguladores aprobar dichos medicamentos?

En la actualidad se desarrollan nuevas herramientas destinadas a reducir el costo y los tiempos de desarrollo, la evaluación de poblaciones más pequeñas y aumentar la probabilidad de éxito regulatorio. Dentro de estas se pueden citar la adopción de las tecnologías digitales a través de:

- La gestión de datos remotos de los procesos de los ensayos clínicos como son los consentimientos informados electrónicos y los sistema web para el manejo de los datos que permiten su captura y análisis en tiempo real, permitiendo el control del cumplimiento del protocolo, la existencia de documentos fuente, el análisis de las discrepancias y el informe preciso del estado del ensayo, con beneficios para la conciliación del suministro de medicamentos y la reducción de desperdicios, gestión oportuna del ensayo en los sitios de investigación. Lo cual se traduce en una mejora general en el seguimiento del estudio y el programa.
- El modelaje y la simulación de ensayos, que permite el desarrollo farmacológico utilizando las herramientas de simulación y modelado farmacocinético (PK/PD) fisiológicamente, que es ideal para apoyar esta estrategia de desarrollo de fármacos. Este proceso en el desarrollo de medicamentos constituye un enfoque científico comprobado que se utiliza para la toma de las decisiones cruciales sobre el desarrollo de medi-

camentos como la dosificación, la interacción entre medicamentos y otras preguntas fundamentales de seguridad y eficacia.

- El desarrollo de biomarcadores que permiten ensayos clínicos más eficientes y el desarrollo de fármacos basados en modelos centrados en los elementos críticos del proceso clínico, por lo que se requiere de un fuerte movimiento en la búsqueda y validación de biomarcadores específicos por enfermedad que permitan la estimación de las poblaciones que realmente serán beneficiarias de las diferentes terapéuticas como parte del desarrollo de los programas de medicina de precisión.
- Los diseños adaptativos (véase capítulo 7) usan estadísticas bayesianas para acelerar los ensayos clínicos y poder identificar la eficacia de los medicamentos más rápidamente en los pacientes. Esta herramienta permite la estimación de resultados mediante el uso de los datos que se generan durante la ejecución del estudio. Permiten modificar los aspectos del estudio como el análisis de futilidad, el tamaño de la muestra, la asignación de tratamientos y la hipótesis (análisis no inferior *vs.* superior) sin poner en riesgo la validez de los datos del estudio.

Por otra parte, como tendencia se desarrollan estrategias de desarrollo clínico que introducen conceptos de evaluación encaminados a optimizar los costos y disminuir las probabilidades de fracaso, los más recientes son:

- Estudios de pruebas de mecanismos, los cuales se basan en tres pilares fundamentales: adecuada exposición a la diana terapéutica, demostración de la interacción con la diana terapéutica y la demostración biológica de la acción terapéutica. Este concepto se aplica en estudios exploratorios con el fin de establecer la conexión entre los estudios en animales y en humanos.
- Estudios de detección temprana de eficacia se realizan, igualmente, en fase exploratoria con diseños sencillos en los que se establecen tamaños muestrales pequeños y en pocos sitios clínicos. Estos estudios aportan datos de soporte para los estudios de confirmación a través de la búsqueda de información sobre los *end point* de eficacia.

Bibliografía

Agenzia Italiana del Fármaco (2014). 13° Rapporto nazionale sul- la Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia. Roma: AIFA. Disponible en: www.agenziafarmaco.gov.it/ricclin/sites/default/files/files _wysiwyg/files/Pubblicazioni_OsSC/13_Rapporto_OsSC_2014 %20(2).pdf

Agenzia Italiana del Farmaco (2016). 15° Rapporto nazionale sul- la Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia. Roma: AIFA. Disponible en: www.aifa.gov.it/sites/default/files/15_Rapporto_OsSC _2016.pdf

Carcas Sansuán, A. J. (1992). Desarrollo de un registro en España. Tesis doctoral. Madrid, Universidad Autónoma de Madrid.

CECMED (2000). Regulación No. 26/2000 "Requerimientos para el manejo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos y responsabilidades de las partes".

CECMED (2000). Regulación No. 27/2000 "Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación nacionales destinados al tratamiento de cáncer y sida".

CECMED (2000). Resolución Ministerial No. 168/2000 "Requisitos para la solicitud de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de uso humano".

CECMED (2007). Regulación No. 45/2007 "Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos".

CECMED (2008). Regulación No. 21/2008 "Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos".

CECMED (2008). Regulación No. 52/2008 "Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas".

CECMED (2012). Regulación 63/2012 "Requerimientos para autorización de uso compasivo de productos en investigación".

Champey, Y. (1991). The European perspective. *J Cli Res Pharmacoepidemiol*, 5, 213-219.

European Parliament (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*, L121, 34-54.

Food and Drug Administration (1974). A brief legislative history of the Food, Drug and Cosmetic Act. Washington, US Government Printing Office.

García Alonso, F. (1990). Uso racional de los medicamentos. *Med Cli (Bare)*, 94, 628-632.

Griffin, J. P. (1989). Medicines control within the United Kingdom. En: Griffin, J. P. (ed.). *Medicines: regulation, research and risk*. Antrim: Greystone Books Ltd, pp. 1-25.

Grupo de Buenas Prácticas Clínicas de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PANDRH) (2005). *Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas*. República Dominicana.

Kelsey, F. O. (1992). Good Clinical Practices in the US: impact of European guidelines. *Drug Inf J*, 26, 125-132.

Ministerio de Salud Pública (1979). Resolución Ministerial No. 42/1979 "Reglamento para el registro de medicamentos nacionales y extranjeros".

Ministerio de Salud Pública (1991). Resolución Ministerial No. 178/1991 que considerando lo planteado en la Ley No. 41 de Salud Pública donde define que el Ministerio de Salud Pública tiene a su cargo la rectoría metodológica, técnica y científica, en la prestación de los servicios de salud y a esos fines regula el ejercicio de la medicina y las actividades que le son afines.

Ministerio de Salud Pública (1992). Resolución Ministerial No. 48/1992. Se trata sobre la calidad e imparcialidad de la información generada en un ensayo clínico, así como, que los resultados obtenidos sean comparables y aceptados inclusive internacionalmente con la implementación de las Buenas Prácticas Clínicas.

Ministerio de Salud Pública (1994). Resolución No. 1/94 "Manejo de los medicamentos a utilizar durante la ejecución de los ensayos clínicos.

Ministerio de Salud Pública (1994). Resolución No. 2/94. Para establecer los procedimientos para el almacenamiento, transporte y distribución de medicamentos para ensayos clínicos.

Ministerio de Salud Pública (1996). Resolución No. 120/1996. Sobre el desarrollo de las investigaciones.

SECCIÓN XIII. LA FARMACOCINÉTICA Y SUS ESTUDIOS PARTICULARES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador

Capítulo 37. La farmacocinética y los ensayos clínicos

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Bárbaro Germán Pérez Hernández

La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia el paso de los medicamentos a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Comprende los procesos a los que son sometidos los medicamentos en el organismo, la absorción, distribución, metabolismo o biotrasformación y excreción. Dicho en otras palabras, es lo que el organismo le hace a los medicamentos. Se le conoce con las siglas de ADME. A este proceso le puede ser incorporado el proceso de liberación del principio activo de la forma farmacéutica en el organismo y entonces las siglas serían LADME.

La farmacocinética puede clasificarse de manera diferente según su objeto de aplicación (Fig. 37.1). Si lo que se pretende es aplicarla a la práctica clínica, entonces se debe hablar de farmacocinética clínica, sin embargo, si lo que se quiere es utilizarla para obtener resultados de investigación, entonces se debe hablar de farmacocinética de investigación básica y especializada. Esta farmacocinética de investigación es la que se vincula a los ensayos clínicos. No debe olvidarse que durante el proceso de desarrollo preclínico del fármaco también se realizan estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción en animales.

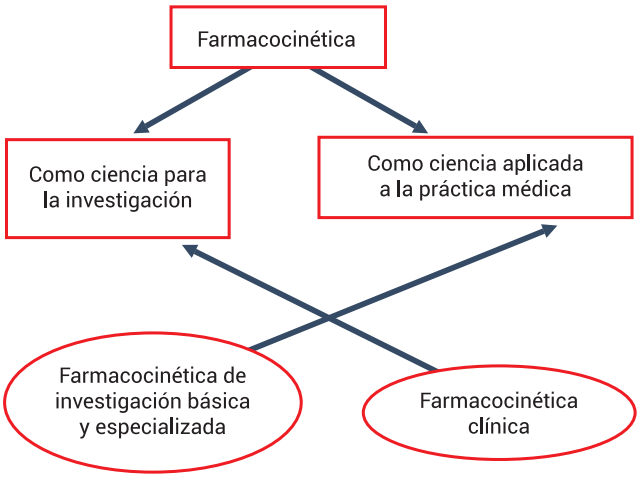


Fig. 37.1. Clasificación de la farmacocinética en función de su objeto de aplicación.

La farmacocinética de investigación básica (Fig. 37.2) aplicada a los ensayos clínicos es la que se utiliza para conocer los parámetros farmacocinéticos fundamentales del medicamento que es sometido al proceso de investigación clínica con el objetivo de su registro. Estas variables permiten posteriormente poder definir el perfil cinético en el organismo del producto en estudio, lo que servirá en la clínica para el diseño posológico del medicamento y así permitir, en la práctica médica, establecer el control terapéutico individualizado de pacientes. Aquí puede apreciarse una interrelación entre la farmacocinética básica de investigación y la aplicada en la clínica.

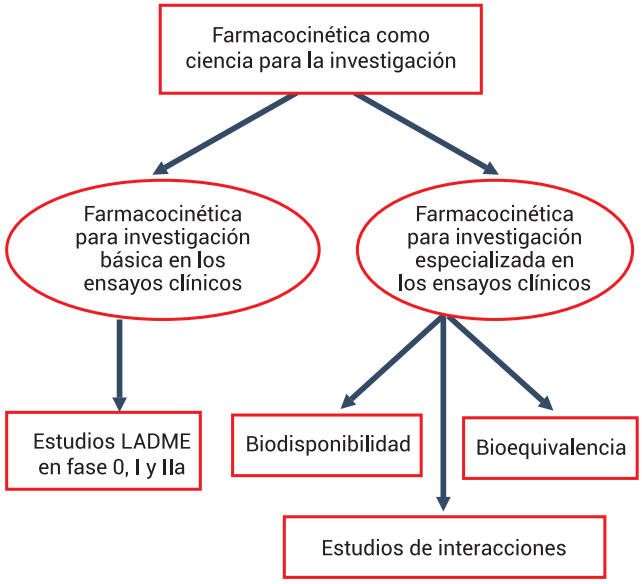


Fig. 37.2. Clasificación de la farmacocinética como ciencia de investigación.

Por otra parte, esas variables y parámetros farmacocinéticos son los elementos fundamentales que permiten en las fases tempranas de los ensayos clínicos la determinación de la dosis y pautas terapéuticas del medicamento en estudio. Una vez definido esto se tienen todos los elementos necesarios para poder realizar estudios exploratorios y confirmatorios de la eficacia y seguridad del producto en cuestión y, por tanto, poder realizar o no el registro sanitario. De allí la importancia intrínseca de la farmacocinética básica de investigación en el proceso de desarrollo clínico del medicamento.

La farmacocinética especializada de investigación, es la que posibilita a través de sus propias herramientas realizar ensayos clínicos farmacocinéticos especiales como son los de biodisponibilidad, bioequivalencia y de interacción farmacológica.

En los capítulos 38, 39 y 40 se abordan los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción conocidas por las siglas de LADME y su vinculación a los ensayos clínicos (por ello el nivel de profundidad de los aspectos de farmacocinética será limitado a su relación con este tipo de investigación). Además, se exponen los estudios especiales de farmacocinética como biodisponibilidad y bioequivalencia, así como la farmacocinética poblacional ya va cobrando interés cada vez mayor.

Capítulo 38. Procesos a los que están sometidos los medicamentos en el organismo y su relación con el ensayo clínico

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Bárbaro Germán Pérez Hernández

Liberación del principio activo de la forma farmacéutica

Una vez que cualquier forma farmacéutica se administra por vía oral, lo primero que tiene que ocurrir es que el principio activo se libere de la forma farmacéutica de la cual forma parte (cápsula, comprimido o granulado) a través del proceso de desintegración y a partir de allí, se disuelva en el medio (tracto digestivo), posteriormente ocurre el proceso de absorción y el principio activo pasa a la circulación (Fig. 38.1). Por tanto, dependiendo del grado de integración del principio activo en la formulación oral, tarda más o menos tiempo en liberarse. De este modo los fármacos que se presentan en forma de solución oral ya están disueltos, por lo que el paso de disolución ya no es necesario, y tienen a su favor este tiempo en el proceso de biodisponibilidad. Los excipientes, que son los compuestos inactivos que se incorporan a la formulación oral para dar cuerpo y forma (lactosa, sacarosa, sorbitol, almidón, entre otros), también pueden influir en la liberación del fármaco.

Absorción

La absorción es el proceso de penetración o paso activo o pasivo de una sustancia del medio externo al interior de un organismo. Se entiende por medio interno la circulación sanguínea. A partir de ella el medicamento puede llegar a la biofase, lugar en los tejidos donde se encuentran los receptores farmacológicos, a los cuales debe unirse para producir su efecto farmacológico.

Para cumplir con esta definición, el producto en investigación en estudio clínico, tiene que atravesar las membranas que componen todos los tejidos, órganos y células del organismo. Estas membranas tienen la característica de ser lipoproteícas, están compuestas por una bicapa lipídica que envuelve a diferentes estructuras, entre ellas, las proteínas. Por esta razón las sustancias que pueden atravesarlas con facilidad son las liposolubles. Por ello los medicamentos son diseñados como ácidos y bases débiles de manera que cumplan con este requisito.

Por otra parte, en el organismo existen diferentes tipos de mecanismos que posibilitan el paso de esos medicamentos liposolubles a través de las membranas: mecanismos pasivos como la difusión simple (la más utilizada, por no consumir energía), filtración, entre otros; y los activos: transporte activo (necesita energía y transportadores), difusión facilitada y picnositosis. Los medicamentos se diseñan de manera que utilicen el mecanismo de transporte más económico, la difusión simple. Un mecanismo clásico que utilizan los medicamentos para la absorción desde el tracto digestivo es el atrapamiento iónico.

El proceso de absorción puede estar condicionado o modificado por diferentes factores, los que hay que tener presente cuando se diseñan los diferentes ensayos clínicos:

- Dependiente del medicamento:
  - Velocidad de disolución (desintegración-disolución) (véase Fig. 38.1).
  - Características de la forma farmacéutica: sólida, líquida, tamaño de la partícula, con cubierta, de liberación sostenida.
  - Liposolubilidad del producto (según sea ácido o base débil).
- Dependiente del organismo:
  - Motilidad gastrointestinal.
  - Superficie de absorción (alveolar, intestinal, muy buena absorción).
  - Flujo sanguíneo esplácnico.
  - pH del medio.
- Dependiente del prescriptor/investigador:
  - Dosis y vía de administración.
  - Administración del medicamento concomitando con otras sustancias (otros medicamentos, alimentos, hábitos tóxicos).

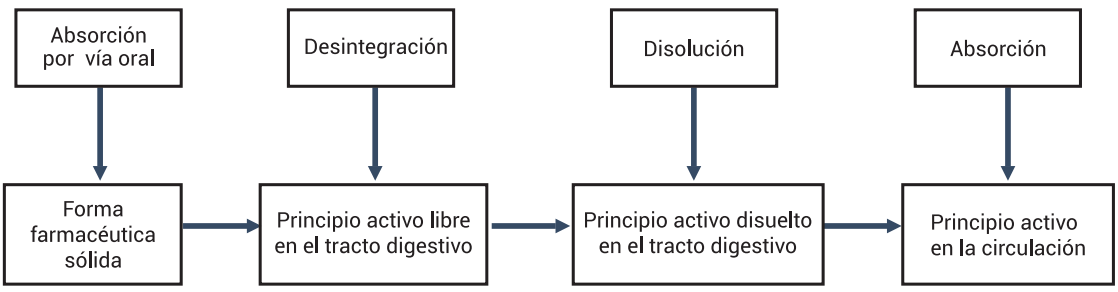


Fig. 38.1. Velocidad de disolución (desintegración-disolución).

Dentro de la absorción hay un proceso muy importante que se debe tener en cuenta y es la biodisponibilidad. Este término farmacocinético alude a la fracción (cantidad) y la velocidad a la que la dosis administrada de un fármaco alcanza su diana terapéutica (enzimas, canales, transportadores, receptores fisiológicos, que son macromoléculas proteicas) lo que implica llegar hasta el tejido sobre el que realiza su actividad. Esta cuantificación resulta prácticamente imposible de hallar, por ello se considera equivalente a los niveles alcanzados en la circulación sistémica. Así, en la práctica, la biodisponibilidad es el porcentaje de fármaco que aparece en plasma.

Un término muy vinculado a la biodisponibilidad, porque la limita, es el efecto del primer paso, que consiste en el proceso de biotrasformación o metabolismo que sufren los medicamentos administrados cuando pasan las diferentes barreras que los separan de la circulación sanguínea, estos procesos pueden ocurrir en el paso de los medicamentos a través de las paredes del sistema digestivo o a su paso por el hígado antes de llegar a la circulación general. A mayor efecto del primer paso menor biodisponibilidad y viceversa.

Distribución

Después que el fármaco se ha absorbido y llega a la sangre, mediante esta se distribuye o se elimina, lo que se realiza cuando el fármaco está libre en el plasma porque la fracción de la dosis unida a proteínas plasmáticas y hematíes no difunde hacia los tejidos ni hacia los sistemas de eliminación.

El proceso de distribución se desarrolla de tres formas:

- Mediante el transporte del fármaco en la sangre.
- Por la salida desde el torrente sanguíneo.
- Por el retorno del medicamento hacia la sangre.

Por ello la distribución condiciona el tiempo en el que tardan en aparecer los efectos del fármaco (periodo de latencia), la intensidad y la duración de los mismos.

La unión a proteínas plasmáticas es variable y la proporción de fármaco libre oscila entre 0,1 % como es el caso del flurbiprofeno y el 100 % del atenolol. Puesto que solo el fármaco libre puede difundir hacia los tejidos y las zonas extravasculares en las que se ejerce el efecto farmacológico, la concentración de fármaco libre refleja mejor la concentración en el sitio de acción y por tanto sus efectos.

Las principales proteínas plasmáticas fijadoras de fármacos son la albúmina, las lipoproteínas y la α-1-glucoproteína ácida. La albúmina es la principal proteína transportadora de fármacos, se unen a ella con gran afinidad, pero poca capacidad (porcentaje) los fármacos ácidos, mientras que los básicos lo hacen con baja afinidad y gran capacidad (porcentaje). Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles se unen a las lipoproteínas y las bases débiles además a la albumina y a la α-1-glucoproteina ácida.

Distribución hacia los tejidos

El fármaco libre puede acceder al espacio extravascular en dependencia de las características fisicoquímicas del fármaco, su unión a proteínas plasmáticas, el flujo de sangre local y la capacidad de captación tisular, así se establece un equilibrio de concentración entre este espacio extravascular y la sangre. En ocasiones un tejido puede actuar como reservorio de forma tal que cuando la concentración plasmática disminuye el tejido cede lentamente el fármaco y prolonga su efecto.

Barreras fisiológicas

El paso de sustancias hacia algunas áreas de nuestro cuerpo se ve limitada porque no existen las hendiduras intercelulares o estas son limitadas como ocurre en el sistema nervioso central, el ojo, la placenta y las secreciones exocrinas (lágrimas, saliva, leche y líquido prostático). Los mecanismos del paso de sustancias son la difusión pasiva o con transportadores. Además, pueden ocurrir fenómenos de atrapamiento iónico por diferencias en la escala de pH.

En la fase de distribución se define un parámetro farmacocinético que es el volumen de distribución (V_d). Se interpreta como el volumen corporal en el que tiene que haberse disuelto el fármaco para alcanzar la misma concentración que en el plasma.

El volumen de distribución es una magnitud virtual y supone una distribución homogénea del fármaco en el organismo, lo que en la práctica no se observa porque las moléculas se unen a estructuras celulares. Por este motivo el valor del volumen de distribución puede ser superior al volumen realmente accesible del fármaco en el organismo.

En un intento de interpretar los valores del volumen de distribución se acepta que el valor de 0,6 L/kg es el valor de referencia y corresponde al agua intercambiable en el organismo, es decir, plasma, líquido intersticial y agua citosólica. Un valor superior a 0,6 L/kg significa que el fármaco no solo se reparte en el agua intercambiable sino que se liga a estructuras celulares, por tanto, la concentración en los tejidos es alta y en el plasma baja. Un valor inferior a 0,6 L/kg, pero superior a 0,1 L/kg indica que el fármaco difunde del plasma hacia los líquidos intersticiales, pero no penetra las células, en estos casos la concentración tisular es baja y la plasmática es alta.

Cuando el medicamento se une en alto porcentaje a la proteína plasmática su transferencia hística está restringida y tiene un volumen de distribución que se superpone al del volumen plasmático que es de 0,1 L/kg.

El conocimiento del valor del volumen de distribución puede servir, entre otras cosas, para calcular una dosis de ataque y la dosis de mantenimiento de un medicamento en el tratamiento de un paciente.

Metabolismo o biotransformación

En la curva de concentración contra tiempo se define la fase de eliminación. Hay una superposición del metabolismo y la excreción. Es cuando se reducen la concentración de un fármaco en el organismo.

La mayoría de los fármacos se metabolizan en el organismo y se convierten en metabolitos que pueden ser activos o inactivos (más polares y más hidrosolubles). La mayoría de los metabolitos activos presentan una acción terapéutica que puede ser similar, menor o mayor que el fármaco original, pero pueden haber metabolitos activos que solamente son tóxicos, es el caso de la N-acetilbenzoquinoneimida responsable de la toxicidad del paracetamol. En el caso de los profármacos que son inactivos, previo a su administración, el resultado de su metabolismo es un metabolito activo.

Los estudios realizados sobre poblaciones humanas y capacidad metabólica han demostrado diferencias en cuanto a su capacidad metabólica y se clasifican en metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. Estos términos describen personas con variaciones de la velocidad metabólica de un fármaco o del genoma responsable. Las variaciones en el metabolismo de los fármacos son el proceso que más aporta a las diferencias que se observan en las concentraciones plasmáticas después de administrar la misma dosis a diferentes personas.

Estas variaciones dependen de cuatro factores: el polimorfismo genético, la inducción e inhibición metabólicas, las variaciones fisiológicas y la presencia de enfermedades como las hepáticas, principalmente.

Los polimorfismos forman parte de la farmacogenética (farmacogenómica) que es la parte de la farmacología que estudia la variación en la respuesta farmacológica producida por factores hereditarios. Así las personas que expresan de forma normal la enzima que posee plena actividad metabólica son metabolizadores rápidos (*extensive*), los que presentan alteraciones en sus genes que van desde la delección completa del alelo (no se forma la enzima) hasta modificaciones en los alelos que provocan cambios en la estructura de la enzima que causa menor actividad metabólica, son metabolizadores lentos (*poor*) y en algunos casos se presentan duplicaciones genéticas en algunas personas que provocan la producción de más enzima, son los metabolizadores ultrarrápidos. Estas variaciones en la actividad metabólica provocan impactos en la farmacocinética y la farmacodinamia. Si el fármaco específico es tóxico, la ausencia de metabolismo o pobre metabolismo (metabolizadores lentos) provoca más efectos indeseables, si es un profármaco no se forma el metabolito activo y hay disminución del efecto terapéutico.

El principal órgano metabolizador de fármacos es el hígado y en menor proporción otros como el riñón, los pulmones, el intestino, las glándulas suprarrenales y en la luz intestinal (lo producen las bacterias). En estos órganos se ubican las enzimas que realizan el metabolismo de fármacos que son las mismas que metabolizan las sustancias endógenas mediante dos tipos de reacciones químicas las de fase I o funcionalización que conllevan la formación de un nuevo grupo funcional o la fragmentación de la molécula, estas son reacciones no sintéticas y comprenden las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis (ruptura de enlaces ésteres y amidas). El otro tipo son las reacciones de fase II o sintéticas que conllevan la conjugación del fármaco o metabolito con un compuesto endógeno, por ejemplo, ácido glucurónido. Los metabolitos resultantes de estas reacciones tienen mayor tamaño, son más polares y se excretan más fácilmente por el riñón (en la orina) y por el hígado (en la bilis) que los metabolitos formados en las reacciones no sintéticas.

Citocromo P-450

Es el sistema enzimático más importante del metabolismo de fase I, responsable del metabolismo de varias sustancias endógenas (ácidos grasos, prostaglandinas, esteroides o cetonas), fármacos con estructuras químicas diversas: alifáticos, aromáticos y sustancias exógenas como contaminantes ambientales y compuestos carcinógenos.

Inducción e inhibición enzimática

La inducción enzimática consiste en el aumento de la síntesis de enzimas y no en la activación de las enzimas que ya existen. La inducción más importante se realiza en el metabolismo microsomal, pero puede también ocurrir en las reacciones de fase II.

En la tabla 38.1 se pueden apreciar algunos agentes inductores, se observa que varios inductores pueden participar en el metabolismo de un solo fármaco y que un inductor influye en la biotrasformación de varios fármacos. Esto puede provocar interacciones medicamentosas con aumento o disminución de la actividad farmacológica, la toxicidad o ambas.

La inhibición enzimática es la disminución de la capacidad metabólica de estas estructuras, que provoca un aumento de las concentraciones en sangre del fármaco administrado. Provoca una disminución de su depuración

y prolongan la vida media de eliminación. Aunque la inhibición es inmediata después de la primera dosis, el efecto máximo se alcanza cuando se establece el estado estable entre el inhibidor y la enzima inhibida. La recuperación también es rápida cuando desaparece el inhibidor. La inhibición metabólica es relevante tanto en el metabolismo microsomal (CYP450) como en el metabolismo no microsomal.

También por este proceso se producen interacciones medicamentosas que afectan la actividad del fármaco (Tabla 38.2).

Tabla 38.1. Interacciones medicamentosas por inducción enzimática (aumento del metabolismo)

Agente inductor	Fármacos cuya actividad disminuye
Barbitúricos	Cloranfenicol, anticonceptivos, esteroides, digitoxina, dipirona, fenitoina, griseofulvina, metronidazol, warfarina y doxiciclina
Carbamazepina	Anticonceptivos, warfarina y doxiciclina
Fenitoína	Anticonceptivos, esteroides, meperidina, teofilina y metadona
Griseofulvina	Anticonceptivos y warfarina
Rifampicina	Cloranfenicol, anticonceptivos, esteroides, verapamilo, antidiabéticos orales, warfarina, antivirales (indinavir, saquinavir) e ibuprofeno
Teofilina	Fenitoína
Tabaco	Teofilina, clomipramina y cafeína

Tabla 38.2. Ejemplos de interacciones por inhibición del metabolismo

Agente inhibidor	Fármaco cuya actividad aumenta
Amiodarona	Warfarina
Cloranfenicol	Dicumarol, fenitoína, paracetamol y tolbutamida
Cimetidina	Alcohol, benzodiacepinas, carbamazepina, lidocaína, meperidina, propranolol, teofilina y warfarina
Ciclosporina	Prednisolona
Ciprofloxacino	Teofilina
Disulfiram	Fenitoína y warfarina
Eritromicina	Carbamazepina, warfarina, teofilina y estatinas
Fluoxetina	Betabloqueadores, codeína y tioridacina
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Insulina y sulfonilureas
Ketoconazol	Macrólidos, anticálcicos, ciclosporina, esteroides, tamoxifeno, fentanil, estatinas y sildenafilo
Metronidazol	Warfarina
Propranolol	Lidocaína
Verapamilo	Carbamazepina
Zafirlukast	Ibuprofeno, piroxicam, losartan, warfarina y diclofenaco

Existen diferencias entre la inducción e inhibición enzimática (Tabla 38.3).

Tabla 38.3. Principales características y diferencias entre la inducción y la inhibición metabólica de los fármacos

Inducción	Inhibición
Incremento de la capacidad metabólica	Competencia por la misma vía metabólica o inactivación de la enzima
Requiere síntesis de enzimas, tiempo hasta dos a tres semanas para llegar al máximo	Puede ser rápida desde la primera dosis
Aumenta el metabolismo y la depuración	Disminuye el metabolismo y la depuración
Disminuye las concentraciones plasmáticas del fármaco y acorta la vida media de eliminación	Aumenta las concentraciones plasmáticas del fármaco y prolonga la vida media de eliminación
Menores efectos y fallo terapéutico	Mayor efecto y toxicidad

Excreción

La principal vía de excreción es por los riñones y por ellos se eliminan las sustancias hidrosolubles. Por la vía biliar se eliminan también algunos fármacos y metabolitos. Por otras vías como el intestino, la saliva, el sudor, la leche materna y los pulmones la excreción es muy pequeña. Existe una excepción que es la excreción pulmonar de los anestésicos generales volátiles en el aire espirado. La excreción por la leche materna es de interés para el lactante, pues para la madre es casi despreciable.

La excreción renal comprende los mecanismos de filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva.

La filtración glomerular en un adulto tiene un valor de 130 mL/min, valor que coincide con la depuración (aclaramiento) de creatinina, lo que permite una valoración directa del filtrado glomerular.

Los fármacos unidos a proteínas plasmáticas y las moléculas grandes no filtran por los poros del endotelio glomerular por donde solo filtran los fármacos libres; al pasar a lo largo de los túbulos renales se reabsorbe agua, iones y fármacos, siendo excretados los compuestos polares y los iones.

El líquido filtrado por el glomérulo a medida que avanza por los túbulos renales interactúa con diferentes valores de pH, lo que clínicamente se manipula para facilitar la excreción, por ejemplo, en casos de intoxicaciones por fármacos ácidos se alcaliniza la orina y lo contrario en el caso de fármacos básicos.

Secreción tubular

La secreción tubular puede ser activa o pasiva. En el túbulo proximal existen transportadores para la secreción tubular activa de algunos fármacos, este proceso es activo o sea requiere de energía y hay fármacos que pueden inhibir el transportador.

La secreción tubular pasiva se produce en la parte más proximal y ocurre a favor de un gradiente de concentración. En total la suma de la filtración glomerular y la secreción tubular llega a 650 mL/min.

La excreción renal se modifica por la edad y por enfermedades como la insuficiencia renal aguda o crónica.

Excreción biliar

Los fármacos y los metabolitos excretados por esta vía son transportados a través del epitelio biliar contra un gradiente de concentración o sea por un proceso de secreción activa.

Circulación enterohepática

Los fármacos que se eliminan en su forma activa en la luz intestinal o por secreción biliar pueden reabsorberse de nuevo incluso los glucurónidos que son hidrolizados por la flora bacteriana. Esto se conoce como circulación enterohepática. Como consecuencia se prolongan las concentraciones plasmáticas y aparece un segundo pico en la curva de concentración contra tiempo.

En la fase de eliminación definida en la curva de concentración contra tiempo se superponen dos procesos, la excreción y la depuración o aclaramiento (*clearance*). Se define, además, un parámetro, el tiempo de vida media de eliminación o semivida de eliminación.

La depuración se define como el volumen de plasma que es "depurado" de la sustancia por unidad de tiempo, la que demuestra la eficiencia de un órgano o de los órganos para eliminar una sustancia de la sangre que fluye a través de ese órgano o de esos órganos.

El tiempo de vida media de eliminación se define como el tiempo que tarda la concentración del fármaco en caer a la mitad de su valor inicial.

Con la vida media se calcula cuanto tiempo tarda un medicamento en ser eliminado del organismo. Eso permite plantear que los fármacos no tienen efecto farmacológico pasados dos o tres tiempos de vida media después de la última dosis y se habrá eliminado completamente del organismo cuando hayan transcurrido siete tiempos de vida media después de la última dosis. Este parámetro también permite determinar los intervalos de dosificación.

Procesos de liberación, absorción, metalismo y excreción (LADME) y su vinculación con los ensayos clínicos

En las fases tempranas, fase I y IIa, se realizan los ensayos clínicos para conocer los parámetros de los procesos farmacocinéticos del medicamento en estudio, lo cual define *per se*, su importancia en el proceso de desarrollo clínico de un medicamento. No obstante, durante la realización de los ensayos clínicos en fases posteriores, el investigador clínico debe tener en cuenta cada uno de los elementos abordados. Desde la planificación del nuevo ensayo, la ejecución y el análisis de los resultados en el informe final. Un fallo terapéutico o un evento adverso no explicables puede haber ocurrido por una alteración de uno de los diferentes procesos a los que son sometidos los medicamentos cuando ingresan al organismo.

Respecto a la liberación del fármaco de su forma farmacéutica en el organismo, el investigador clínico debe tener cuidado en informarle al paciente que la forma farmacéutica sólida que se esté estudiando debe ser ingerida con una suficiente cantidad de agua que permita su desintegración y posterior disolución. Este aspecto debe ser armonizado en el protocolo de manera que sea similar para todos los sitios clínicos (si es un ensayo multicéntrico) y en todos los pacientes y, además, buscar mecanismos que permitan su control. Una diferencia marcada entre pacientes en la manera de administración del producto de investigación puede ser causa de fallos terapéuticos sin una justificación aparente.

Respecto al resto de los procesos, por ejemplo, en la planificación del estudio, se debe tener en cuenta que hay enfermedades que modifican la motilidad intestinal como, por ejemplo, la migraña, que la enlentece y esto puede hacer que se modifique la biodisponibilidad del medicamento y por tanto pueda disminuirse el efecto/eficacia (depende de la fase de investigación) del medicamento que se esté estudiando y por ello en los diseños de fase temprana donde los criterios de selección son más restringidos para un estudio en específico, este puede ser un criterio de exclusión.

De la misma forma en el proceso de planificación se debe tener en cuenta las características físico-químicas (forma farmacéutica) del producto en investigación de manera que quede plasmado en el protocolo como debe ser administrado el producto, antes, junto o después de los alimentos o que medicamentos pueden administrarse durante el estudio de ser necesario, de manera que no exista una interacción farmacológica entre ellos. Este aspecto puede constituir también un criterio de exclusión ya que hay ensayos clíni-

cos donde la población a estudiar puede consumir medicamentos para enfermedades crónicas no transmisibles que pueden crear interacciones con el medicamento de estudio, según se pudo apreciar en los procesos de inducción o inhibición que se suceden durante el proceso de metabolismo o biotrasformación. Se debe tener presente los medicamentos inductores e inhibidores (véase Tablas 38.1 y 38.2).

Además, durante la fase de ejecución del ensayo el investigador clínico, debe tener presente todos estos elementos de manera que su incumplimiento no constituya criterio de salida del estudio de los pacientes ya incluidos o que pueda ocasionar fallos terapéuticos no controlados.

Capítulo 39. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

Carlos Alberto González Delgado
Santa Deybis Orta Hernández

Una de las mayores preocupaciones de las autoridades de salud y organizaciones internacionales es poder garantizar el acceso de los medicamentos a la mayoría de la población y, en este sentido, el desarrollo de medicamentos genéricos cobra gran importancia ya que al ser estos menos costosos permite su prescripción en lugar de los medicamentos innovadores mucho más costosos.

Un problema que el médico enfrenta a diario en la práctica asistencial es la sustitución de medicamentos innovadores por medicamentos similares o genéricos. Para ello se debe disponer de la evidencia científica que permita contestar esta pregunta: ¿Cómo será el comportamiento farmacocinético y especialmente, la biodisponibilidad de este medicamento similar respecto a su eficacia y seguridad en relación al producto innovador? Los estudios de bioequivalencia dan respuesta a esta pregunta al aportar la evidencia necesaria para decidir la sustitución. Si se demuestra que el principio activo presente en la formulación genérica tiene el mismo comportamiento farmacocinético que el original, entonces se pueden considerar intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del original se aplica al genérico (Montpart y Martín, 2001; Fagiolino, Eiraldi y Vázquez, 2005).

Los estudios de bioequivalencia son un tipo especial de estudios farmacocinéticos cuyo objetivo es comparar las biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas desarrolladas con el mismo principio activo para demostrar que son suficientemente similares. Pretenden demostrar la intercambiabilidad de ambas preparaciones y la única suposición que se hace es que, a perfiles de concentraciones plasmáticas semejantes de un mismo principio activo los efectos farmacológicos son iguales (Moreno Arza, 2016; Orta Hernández y Gonzalez, 2005.).

Sobre la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral influyen numerosos factores atribuibles unos a las propiedades físico-químicas del principio activo (peso molecular, pKa, solubilidad, entre otros), a factores tecnológicos y de la formulación (desintegración, disolución, excipientes, entre otros) y a determinados factores fisiopatológicos relacionados con los sujetos (edad, sexo, vaciamiento gástrico y motilidad gastrointestinal, biotransformación presistémica o efecto del primer paso hepático, circulación enterohepática, entre otros), es decir, la biodisponibilidad de un fármaco no depende únicamente del proceso de absorción, sino también de la influencia de cada uno de estos factores y de otros más. Por consiguiente, los efectos de un fármaco están dados por las concentraciones tisulares que se logran alcanzar que a su vez dependen directamente de las plasmáticas. De esta manera puede afirmarse que para un mismo fármaco en diferentes formas farmacéuticas genéricas sus efectos dependen de la secuencia o perfil de concentraciones plasmáticas que se alcancen y por ello a igualdad de estas los efectos deben ser similares (Azanza, Sadaba, Manubens y Quetglas, 2008).

En la actualidad, los estudios de biodisponibilidad relativa *in vivo* o bioequivalencia constituyen la metodología aceptada por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos para autorizar la comercialización de medicamentos genéricos.

Historia de los medicamentos genéricos

El desarrollo de los estudios de bioequivalencia para demostrar la eficacia y seguridad clínica de los medicamentos genéricos tiene como punto de partida sucesos que trajeron como consecuencia el fracaso terapéutico y la ocurrencia de eventos adversos de carácter grave con la utilización de diferentes formulaciones de un mismo medicamento. La mayoría de estos accidentes ocurrieron en Estados Unidos desde finales del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX (Ascione, Kirking, Gaither y Welage, 2000; Moreno Arza, 2016).

El desarrollo de medicamentos de gran impacto en la salud pública como los antibióticos, esteroides y benzodiacepinas, favorece el desarrollo de duplicados de productos que contenían el mismo principio activo, pero que estaban elaborados por diferentes fabricantes y tenían distintos nombres comerciales (Ascione *et al.*, 2000). En la década de los años treinta del siglo XX comienza el desarrollo de la industria farmacéutica con la introducción de los adelantos científico-técnicos del momento. El incremento de la producción de medicamentos acarreó la aparición de los primeros problemas de salud pública relacionados con la comercialización de medicamentos, por ejemplo, la intoxicación masiva por el uso de una formulación de elixir de sulfanilamida en Estados Unidos en 1937. Así se establecieron los primeros mecanismos de control de la toxicidad y de calidad del proceso de fabricación de los medicamentos (Moreno Arza, 2016).

En 1906 se crea la autoridad reguladora de medicamentos de Estados Unidos, Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA), con el objetivo de prevenir la fabricación, comercialización de medicamentos que pudieran estar adulterados, y ser nocivos para el consumo humano (Stahl, 2009; Dale and Barbara, 2005).

A partir de 1938 las empresas que quisieran introducir nuevos fármacos en el mercado estaban obligadas a demostrar su seguridad, con el fin de que pudieran ser aprobados y comercializados, proporcionando prueba y estudios de su seguridad.

En 1962 una nueva enmienda, The Kefauver-Harris Amendment to the Food Drug and Cosmetic Act, obligó a las compañías farmacéuticas a demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos productos desarrollados en correspondencia con su indicación terapéutica. A los productos existentes antes de 1938 se les dio aprobación, asumiendo su eficacia y seguridad por la prueba del tiempo. Los introducidos en el mercado entre 1938 y 1962 cuya eficacia y seguridad pudo demostrarse fueron los únicos aprobados para su comercialización. Para los genéricos en 1970 se crea el procedimiento conocido como "solicitud abreviada de nuevo medicamento" o *Abbreviated New Drug Application* (Stahl, 2009; Dale *et al*., 2005; Moreno Arza, 2016).

A principio de la década de los años setenta se puso de manifiesto la bioinequivalencia de una serie de medicamentos equivalentes químicos que incluían diversos principios activos: tetraciclina, cloranfenicol, fenilbutazona, oxitetraciclina, entre otros, demostrándose que las bioinequivalencias terapéuticas observadas estaban relacionadas con cambios significativos en la biodisponibilidad de estos medicamentos. A ello contribuyó el desarrollo de novedosas técnicas analíticas como la cromatografía gaseosa, la cromatografía liquida de alta resolución, la cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de maza, los métodos radioinmunoenzimaticos, entre otros, que hicieron posible cuantificar concentraciones de fármacos en fluidos biológicos (suero, plasma, orina y saliva) del orden de microgramos o nanogramos por mililitro y de esta forma poder evaluar la biodisponibilidad de los medicamentos.

En estos años el debate sobre la necesidad de evaluar la biodisponibilidad y la bioequivalencia de los medicamentos, resulto ser los casos de intoxicación por digoxina. Un cambio en el proceso de manufactura en una de las formulaciones comercializadas condujo a un incremento no intencional en su biodisponibilidad. Estudios realizados confirmaron que los hallazgos encontrados eran consecuencia de una falta de equivalencia entre las formulaciones, lo que puede estar relacionado con diferentes factores tales como una insuficiente o excesiva cantidad del principio activo en las diferentes formulaciones, a variaciones en el tamaño de las partículas, en la velocidad de disolución o desintegración o por efecto de los excipientes (Lindenbaum *et al*., 1971; Wagner *et al*., 1973). Algunas de estas teorías fueron demostradas por grupos de investigación de la época (Vitti *et al*., 1971).

En enero de 1977 la Agencia de Alimentos y Medicamentos americana publica la primera regulación sobre bioequivalencia y biodisponibilidad en el código federal (Dale *et al*., 2005). En 1990 se publicaron las recomendaciones especiales para los ensayos *in vitro* e *in vivo* de las formas de dosificación de liberación modificada.

En 1984, con la promulgación de la Ley Hatch-Waxman, la Agencia de Alimentos y Medicamentos dejó de exigir datos de eficacia y seguridad en ensayos clínicos para la aprobación de productos genéricos (Ley Pública 98-417) lo que propició la comercialización de gran número de estos (Sabatini, Ferguson, Helderman, Hull, Kirkpatrick y Barr, 1999; Abad Santos, Martínez Sancho y Gálvez Múgica, 2001). Mediante la misma, el fabricante de un medicamento genérico, que primero lograra registrarlo, obtenía la exclusividad de su comercialización durante 180 días, pero siempre demostrando la bioequivalencia del genérico respecto al producto de referencia, mediante rigurosos requisitos metodológicos. Esto permitió a las compañías de medicamentos genéricos comenzar la investigación y el desarrollo antes de que la patente del producto original expirara (Stahl, 2009).

Medicamentos genéricos en Europa

La Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, fue la primera en fijar los principios básicos de la regulación de medicamentos en Europa. Hasta 1995 las evaluaciones de los estudios se basaban en la literatura científica, las guías americanas y en la guía europea sobre estudios farmacocinéticos en humanos (Verbeeck y Musuamba, 2012). En 1993 se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (European Medicines Evaluation Agency), que en el 2005 pasó a conocerse como la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency) (López Muñoz y González, 2007).

En 1991 se publicó la primera guía europea de bioequivalencia "Investigation of Bioavailability and Bioequivalence" (EMA/CPMP, 1991) para tratar de estandarizar y regular los procedimientos de aprobación de medicamentos genéricos en Europa (Verbeeck y Musuamba, 2012). En julio de 2001 la guía es actualizada por primera vez: "Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence" (EMA/CPMP, 2001). Esta revisión se complementa con el documento de preguntas y repuestas de 2006 "Question and Answers on the Bioavaliability and Bioequivalence Guideline" (EMA/CPMP, 2006) que aborda y clarifica cuestiones que no se habían especificado antes en la guía.

Necesidad de los estudios de bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia se realizan con el objetivo de demostrar que dos formulaciones de un medicamento son similares entre sí en términos de calidad,

eficacia y seguridad clínica. Desempeñan un rol fundamental en el proceso de investigación y desarrollo de los medicamentos, garantizando que cuando un paciente cambia a una nueva formulación, genérica o no, lograra la misma eficacia y seguridad clínica que la obtenida con la anterior. Generalmente los estudios de bioequivalencia se llevan a cabo con formas farmacéuticas solidas destinadas a ser administradas por vía oral (capsulas y tabletas) (Patterson y Jones, 2006).

Erróneamente se tiene la percepción de que los estudios de bioequivalencia se realizan solamente para los medicamentos genéricos. Sin embargo, los estudios de bioequivalencia son de gran beneficio durante la etapa clínica del desarrollo de un nuevo producto farmacéutico, así como en la fase de poscomercialización de un producto ya registrado. A continuación se comenta brevemente cada caso.

Nuevo producto farmacéutico

Los estudios para demostrar bioequivalencia pueden ser útiles durante el periodo de desarrollo de un nuevo producto farmacéutico o durante la fase de desarrollo clínico de este nuevo producto. Durante este periodo la bioequivalencia es útil para demostrar la similitud entre:

- Diferentes formulaciones empleadas en los ensayos clínicos iniciales y tardíos.
- Entre las formulaciones utilizadas en los ensayos clínicos y las empleadas en los estudios de estabilidad.
- Entre las formulaciones utilizadas en los ensayos clínicos y las formulaciones o los productos farmacéuticos destinados a comercializar.

En cada estudio de bioequivalencia, la nueva formulación o el nuevo proceso de fabricación es el producto de prueba y la formulación o proceso de fabricación anterior es el producto de referencia.

Medicamentos genéricos

Para los medicamentos genéricos los estudios de bioequivalencia son indispensables para demostrar su eficacia y seguridad clínica respecto al producto innovador y de esta forma garantizar su intercambiabilidad terapéutica.

Cambios poscomercialización

Si posterior al registro y autorizo de comercialización de un producto farmacéutico de liberación inmediata o de liberación modificada se producen cambios importantes en los excipientes, la composición, en el proceso de manufactura o un cambio del sitio de fabricación se deben realizar los correspondientes estudios de bioequivalencia que demuestren que los cambios introducidos en la nueva formulación no la hacen diferente en relación con la formulación que inicialmente fue registrada.

Tipos de estudios remedados para demostrar bioequivalencia

Para la demostración de bioequivalencia se han sugerido diferentes procedimientos *in vivo* e *in vitro y* su elección depende de la precisión, sensibilidad y reproducibilidad de cada uno de ellos. Los estudios recomendados son:

- Estudios farmacocinéticos comparativos en humanos *in vivo* en los cuales se determine cuantitativamente el principio activo o su metabolito en un fluido biológico (sangre, plasma, suero u orina) de forma tal que permita el cálculo de los parámetros farmacocinéticos que reflejan la magnitud y velocidad (ABC, Cmax) de la exposición sistémica principio activo.
- Estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.
- Ensayos clínicos comparativos.
- Estudios *in vitro*.

Sobre los estudios de bioequivalencia. Características y protocolo

En el desempeño de una forma farmacéutica sólida administrada por vía oral, intervienen toda una serie de factores que en gran medida determinan que de la dosis administrada solo una pequeña fracción alcance el sitio de acción y produzca el efecto farmacológico deseado. En otras palabras, todos estos factores inciden en la mayor o menor biodisponibilidad del principio activo (Fig. 39.1).

Dentro de estos factores tenemos los relacionados con:

- Las propiedades química-físicas del principio activo: peso molecular, pKa, solubilidad, estabilidad, liposolubilidad, coeficiente de partición, polimorfismo, entre otros.
- La forma farmacéutica: tiempo de desintegración, velocidad de disolución y excipientes.
- El sujeto: edad, sexo, motilidad gastrointestinal, pH del medio, perfusión sanguínea tisular, biotransformación presistémica, efecto del primer paso hepático y factores del sitio de absorción (área superficial, permeabilidad de la membrana, transporte especializado).

El principio activo se libera de la forma farmacéutica, se disuelve en los fluidos gastrointestinales y es absorbido hacia la circulación sistémica atravesando las membranas de la pared intestinal. La disolución del principio activo, así

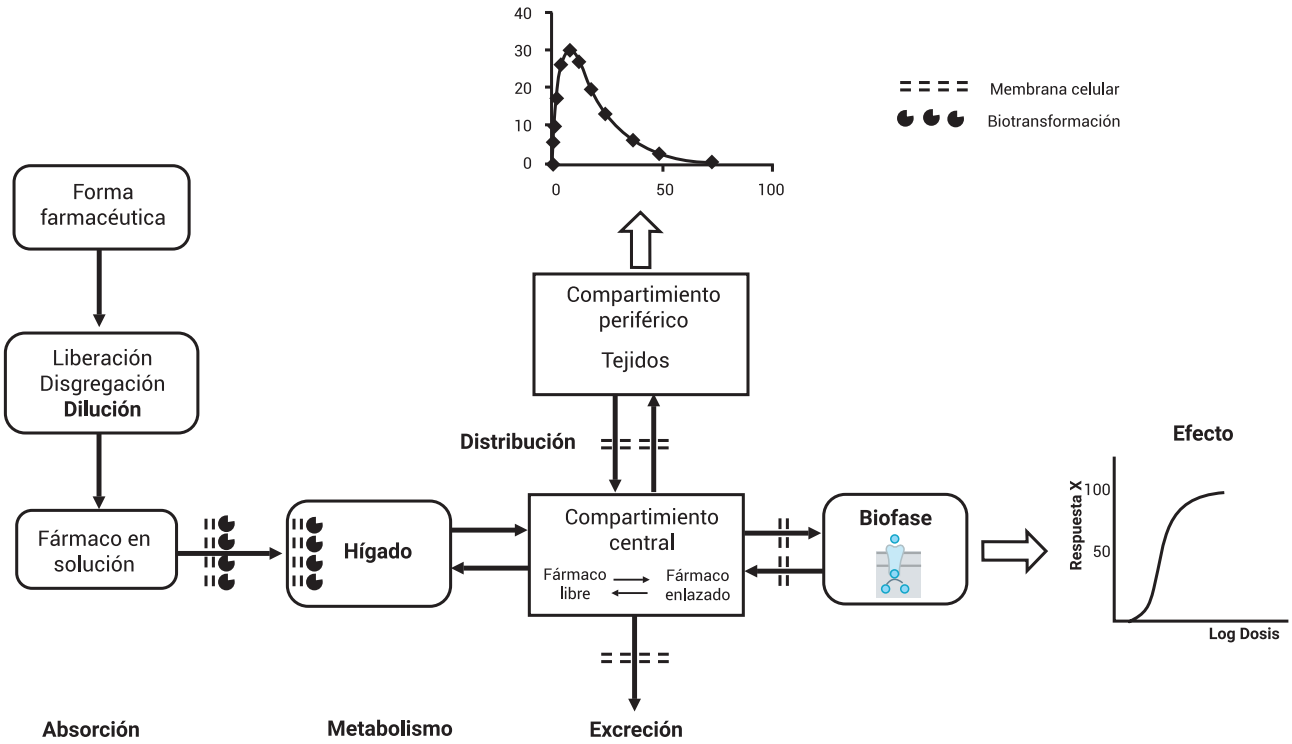


Fig. 39.1. Relación entre el desempeño de una forma farmacéutica oral sólida (tableta o cápsula), los procesos farmacocinéticos y la respuesta farmacológica.

como la permeabilidad de la membrana, pueden llegar a ser pasos de velocidad limitante durante el proceso de absorción. Otros procesos involucrados en la velocidad y magnitud con que el principio activo alcance el sitio receptor son la biotransformación, la distribución y la eliminación y en todos ellos siempre está presente el paso a través de las membranas celulares; estos dependen fundamentalmente de las características del sujeto y no del desempeño de la formulación. Se puede afirmar que la farmacocinética (liberación, absorción, distribución, biotransformación y eliminación) de un principio activo se comporta como una interfaz entre el nivel de exposición (dosis administrada) y el efecto farmacológico provocado, determinado por la cantidad de principio activo que llega al sitio receptor.

Así, la variabilidad de la variable principal de respuesta que se selecciona en cada uno de los estudios *in vivo*, para demostrar la bioequivalencia de un producto farmacéutico, aumenta con cada uno de los pasos adicionales involucrados en el proceso dosis-respuesta. Por lo tanto, la variabilidad de las variables clínicas o farmacodinámicas resulta ser bastante alta en comparación con la determinación de la concentración del principio activo en el fluido biológico seleccionado.

Cuando no se puede medir de manera confiable las concentraciones del fármaco en el fluido biológico, puede ser apropiado establecer la bioequivalencia a través de un estudio *in vivo* en humanos (pacientes o voluntarios sanos) en el que se evalúe un efecto farmacológico (farmacodinámico) agudo, medido en el tiempo. Después de la administración y absorción, el fármaco o el metabolito activo alcanzan el sitio de acción y provocan una respuesta farmacodinámica cuantificable.

Esta respuesta farmacodinámica, representada en función del logaritmo de la dosis administrada, se puede visualizar mediante una curva dosis *vs.* respuesta la cual adquiere la forma de una curva sigmoidea (Fig. 39.2). Al realizar un estudio farmacodinámico para evaluar la bioequivalencia de un medicamento genérico es necesario validar las variables seleccionadas para la dosis seleccionada de forma tal que el efecto pueda medirse con suficiente exactitud, sensibilidad y reproducibilidad. La dosis empleada debe estar en un rango en el que al aumentar la misma ocurra un cambio proporcional en la respuesta, y esto se logra seleccionando una dosis en la porción media rectilínea de la curva. Es decir, el ensayo farmacodinámico debe ser sensible a pequeños cambios en la dosis. La respuesta farmacodinámica seleccionada puede reflejar directamente el rendimiento de la forma farmacéutica evaluada, pero puede no necesariamente reflejar su eficacia terapéutica.

Se muestra que la dosis seleccionada para los estudios de bioequivalencia evaluando variables farmacodinámicas o realizando ensayos clínicos debe realizarse en la porción media de la curva donde la respuesta es proporcional a cambios de la dosis.

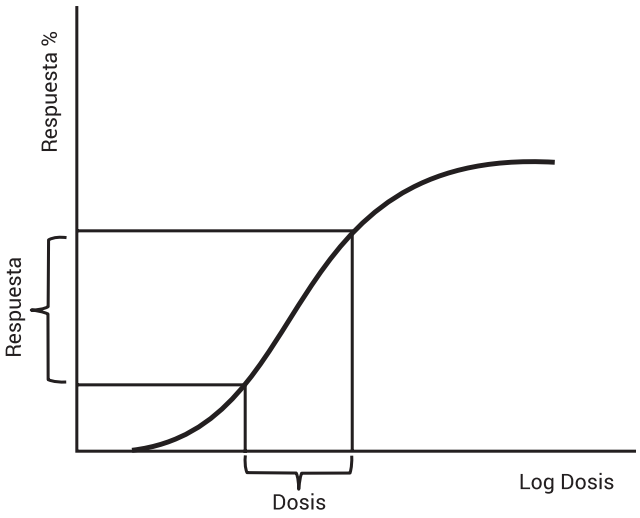


Fig. 39.2. Curva dosis *vs.* respuesta.

Si no es posible realizar estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos confiables, entonces puede ser necesario evaluar la bioequivalencia en pacientes bien controlados con criterios de valoración clínicos rigurosos mediante la evaluación de una respuesta terapéutica, es decir, clínica. La respuesta clínica sigue un patrón de dosis-respuesta similar a los estudios farmacodinámicos y los criterios para seleccionar la dosis a utilizar son los mismos que en estos. Dada la variabilidad y la naturaleza subjetiva de las evaluaciones clínicas, la respuesta clínica con frecuencia no es tan sensible a las diferencias en el desempeño de la formulación como lo es una respuesta farmacodinámica. Por estas razones los ensayos clínicos es el tipo de estudio menos preciso, sensible y reproducible de los enfoques *in vivo* para la demostración de la bioequivalencia.

Estimación de la biodisponibilidad

Un estudio de biodisponibilidad compara, desde un perfil de concentraciones plasmáticas o de excreción urinaria, la cantidad del principio activo que alcanza la circulación sistémica, en magnitud y velocidad, de una formulación de prueba en relación a una de referencia o de comparación.

Como parámetros de magnitud se encuentra el área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (Cmáx), aunque existen autores que consideran a la concentración máxima como parámetro de velocidad. Como parámetro de velocidad se considera el tiempo máximo (Tmáx). De igual forma se calculan otros parámetros farmacocinéticos tales como el tiempo medio de residencia (MRT), volumen de distribución (Vd) y el aclaramiento (CL).

Una vez obtenidos los datos de concentración en sangre (plasma o suero), a partir de estos se obtiene el perfil de concentraciones en función del tiempo (Fig. 39.3). Se muestra un perfil farmacocinético/tiempo tipo de un medicamento administrado por vía oral a partir del cual se calculan los parámetros correspondientes. El cálculo de la concentración máxima y el tiempo máximo se realiza fácilmente, pues se obtienen directamente de los datos experimentales correspondientes. La precisión y exactitud de las estimaciones depende del diseño experimental y del número de datos experimentales de que se disponga en los alrededores del tiempo en que se alcanza la Cmáx y los intervalos entre estos puntos.

El ABC se calcula en varias etapas (Gibaldi y Perrier, 1982):

– Primero: se estima el ABC desde tiempo cero hasta el último tiempo experimental de que se dispone (ABC_{0-t}),

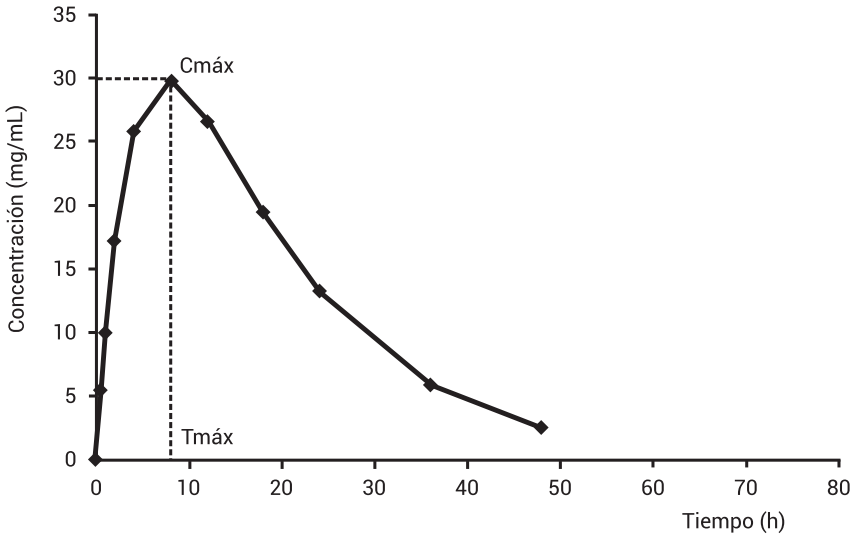


Fig. 39.3. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo tras la administración oral de una forma farmacéutica sólida.

normalmente por integración numérica aplicando el método de los trapezoides (Fig. 39.4). Se asume que la curva de concentraciones *vs.* tiempo y el área bajo ella se puede descomponer en un número "n" de trapecios, determinados cada uno de ellos por cada par de valores de concentración/tiempo, y que la suma de todos ellos sería igual al ABC correspondiente. El área de un trapecio viene dada por la expresión:

$$\text{Área} = \frac{y_1 + y_2}{2}(x_2 - x_1)$$

Una vez calculado el área de cada uno de los trapecios, la suma de todos ellos es igual al $ABC_{0\text{-}t}$:

$$ABC_{0-t} = \frac{c_0 + c_1}{2}(t_1 - t_0) + \frac{c_1 + c_2}{2}(t_2 - t_1) + \ldots \frac{c_{n-1} + c_n}{2}(t_n - t_{n-1})$$

– Segundo: se procede a calcular el ABC extrapolada desde el último tiempo experimental (tiempo "t") hasta el infinito ($ABC_{t\text{-}\infty}$). Esta área se calcula dividiendo el último valor de concentración disponible a tiempo (t) entre el valor de la constante de eliminación Ke:

$$ABC_{t-\infty} = \frac{C_t}{Ke}$$

La constante de eliminación terminal Ke (Fig. 39.5) se estima a través del cálculo de la pendiente (m) de la fase mono exponencial rectilínea terminal (graficado los datos a escala semilogarítmica) mediante la expresión:

$$Ke = 2{,}3 \cdot \frac{(\log y_2 - \log y_1)}{x_2 - x_1}$$

– Tercero: calculada el $ABC_{0\text{-}t}$ y el $ABC_{t\text{-}\infty}$ la suma de ambas es igual al ABC desde tiempo cero hasta el infinito ($ABC_{0\text{-}\infty}$) o ABC_{total} (Fig. 39.6):

$$ABC_{0\text{-}\infty} = ABC_{0\text{-}t} + ABC_{t\text{-}\infty}$$

Una vez obtenidos los parámetros representativos de la biodisponibilidad en magnitud y velocidad para ambas formulaciones, la de prueba y referencia, se procede al cálculo de la biodisponibilidad. La expresión más frecuente utilizada para estimar la biodisponibilidad de los fármacos cuyo comportamiento es lineal es:

$$ABC_{0-\infty} = \frac{F \cdot D}{CL}$$

Donde:

F: fracción de dosis que alcanza inalterada la circulación sistémica.

D: dosis administrada.

CL: aclaramiento plasmático.

Reordenando la expresión anterior en función del cálculo de la biodisponibilidad tenemos que:

$$\frac{F_{test}}{F_{ref}} = \frac{AUC_{test}}{AUC_{ref}} \cdot \frac{CL_{test}}{CL_{ref}} \cdot \frac{D_{ref}}{D_{test}}$$

Si se asume que el aclaramiento plasmático resulta constante para cada paciente durante la administración de cada una de las formulaciones estudiadas y las dosis administradas es la misma la expresión anterior resulta en:

$$F = \frac{F_{test}}{F_{ref}} = \frac{AUC_{test}}{AUC_{ref}}$$

De esta forma, dividiendo el $ABC_{0\text{-}\infty}$ de la formulación de prueba entre el $ABC_{0\text{-}\infty}$ de la formulación de referencia se calcula la biodisponibilidad relativa de la formulación de prueba. Este mismo procedimiento se emplea cuando se desea calcular la biodisponibilidad absoluta de un producto determinado donde la formulación de referencia se administra por vía intravenosa.

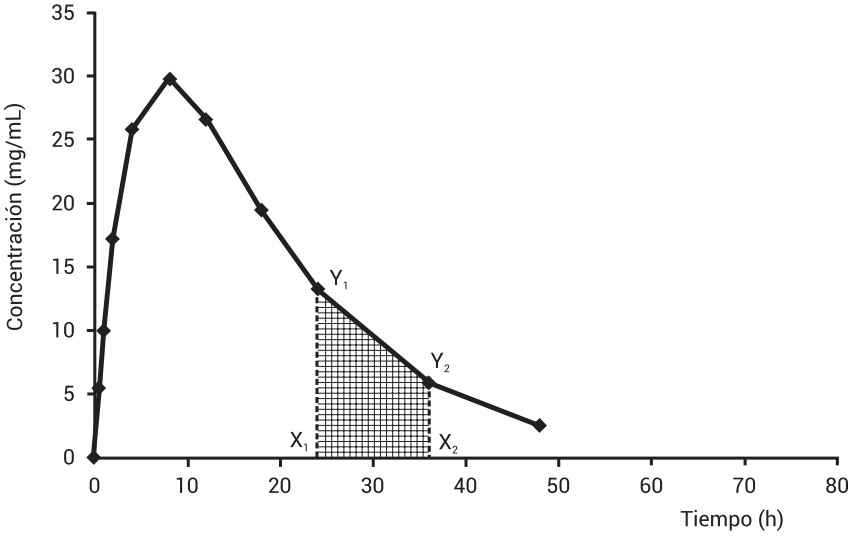


Fig. 39.4. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo tras la administración oral de una forma farmacéutica sólida observándose el área de unos de los trapecios que permiten calcular el ABC.

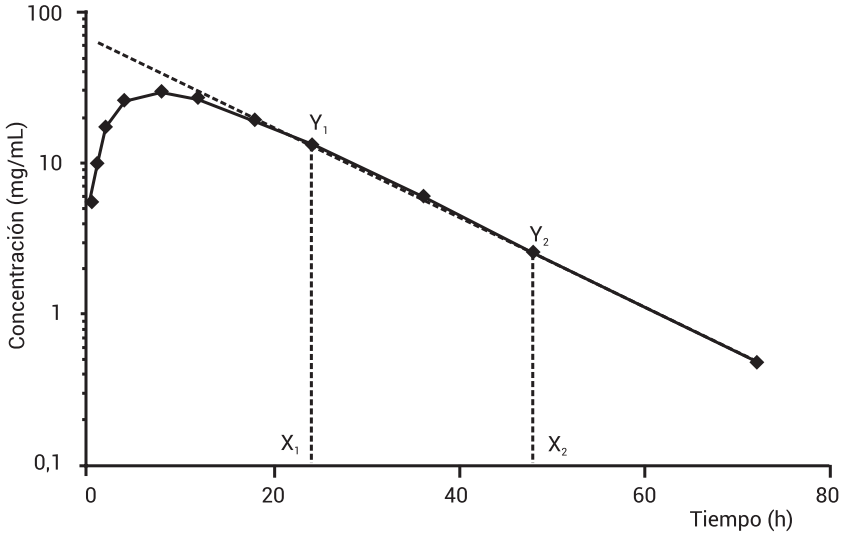


Fig. 39.5. Representación semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo de un fármaco administrado oral con la recta que ajustan los puntos en la fase exponencial terminal para el cálculo de la pendiente.

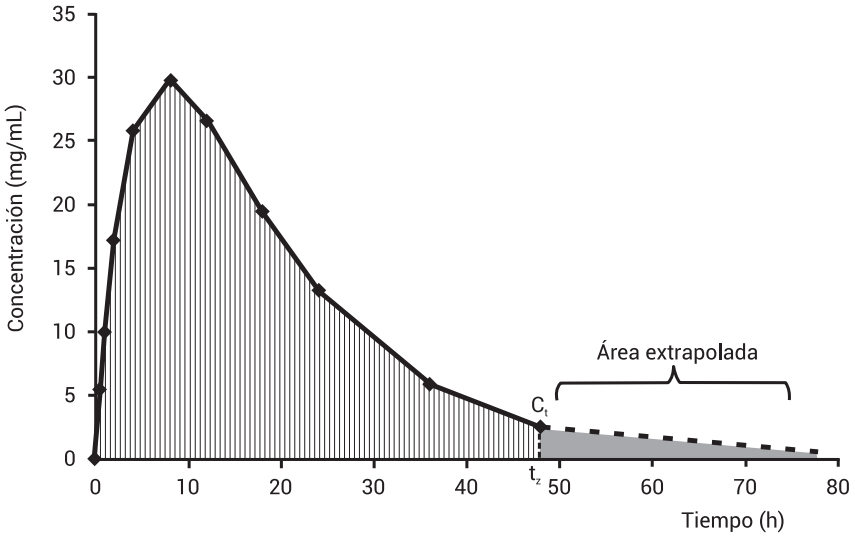


Fig. 39.6. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo de un fármaco por vía oral donde se observan las dos áreas, el ABC_{0-t} y el $ABC_{t-\infty}$ cuya suma permite calcular el ABC total.

Sujetos

Selección de los sujetos

Los sujetos seleccionados deben ser lo más homogéneo posible con el objetivo de disminuir la variabilidad intraindividual e interindividual y permitir determinar las diferencias entre las formulaciones estudiadas de manera que si aparecen diferencias relevantes en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos estudiados, estas no puedan ser atribuidas a la heterogeneidad de los participantes, sino a que realmente los fármacos se comportan de manera diferente (CECMED, 2007).

Durante la etapa de selección *o screening* se realiza el chequeo clínico, conformado por un exhaustivo interrogatorio clínico, un examen físico y exámenes de laboratorio clínico para definir su condición de voluntario sano. En ocasiones en dependencia del fármaco evaluado es necesario indicar exámenes complementarios especiales antes, durante y al final del estudio.

Se deben establecer claramente los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos en el estudio.

De igual forma, resulta importante establecer los criterios de salida del ensayo después de la inclusión de los sujetos. Cualquier razón para el abandono debe ser recogida

y especificada en la historia clínica del sujeto. Si un sujeto abandona el estudio por aparición de un evento adverso grave, debe continuar hospitalizado para mantenerlo bajo tratamiento y observación médica. Todos los sujetos que, independientemente de la causa, abandonen el estudio, no deben ser reemplazados y sus datos no tomados en consideración para el análisis de bioequivalencia, aunque si se informaran sus resultados individuales hasta el momento del abandono, incluyendo los eventos adversos registrados. En caso contrario, el reemplazo de los sujetos debe quedar establecido en el protocolo del estudio.

Eventos adversos y seguimiento clínico

Los eventos adversos que pueden presentarse deben ser identificados por los investigadores durante la fase de diseño y planificación.

Los pacientes son monitoreados durante todo del estudio con el objetivo de identificar, diagnosticar y reportar la aparición de cualquier evento adverso y tomar las medidas previstas en cada caso. Todos los eventos deben ser descritos en las historias clínicas y clasificadas inmediatamente de acuerdo con su intensidad, gravedad y causalidad de acuerdo con los algoritmos establecidos en el protocolo del estudio.

El equipo médico evoluciona, según la intensidad y gravedad del evento adverso, periódicamente el curso del mismo y la respuesta al tratamiento, notificándolo en la historia clínica. Todos los eventos adversos graves que se presenten en el estudio son objeto de notificación inmediata según lo establecen las regulaciones vigentes.

Evaluación de la tolerabilidad

Se evalúa a través de la seguridad biológica y la seguridad clínica. La seguridad biológica se estima mediante la realización de los análisis clínicos de hematología y bioquímica clínica al inicio y al final del estudio. La seguridad clínica se analiza mediante el registro de la frecuencia cardiaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal para cada periodo de estudio antes de la administración de los productos, durante las primeras 4 h posteriores a la administración y al final de cada periodo. También se toma en consideración los eventos adversos que se presenten.

Paciente *versus* sujetos sanos

Habitualmente los estudios de bioequivalencia se realizan en personas voluntarias sanas de ambos sexos. No obstante, si el fármaco a evaluar ocasiona eventos adversos moderados o graves o su efecto farmacológico es considerado inaceptable o que entraña algún riesgo para el voluntario sano o el estudio necesita una dosis alta, se considera utilizar pacientes para los que está indicado los productos a evaluar y que pueden estar o no ingiriendo el producto. Si se decide incluir pacientes, deben encontrarse en un periodo estable de su enfermedad durante toda la fase clínica del estudio (EXENTA, 2005; ANMAT, 2006).

En Cuba debido a la potencial toxicidad y mutagenicidad que posee los fármacos antirretrovirales, se realizaron estudios de bioequivalencia a formulaciones genéricas de estaduvine, lamiduvine, zidovudine e indinavir incluyendo en los estudios a pacientes afectados por el virus VIH-sida. Estos estudios se pueden realizar en pacientes sin tratamiento previo o en pacientes que ya están estabilizados con el medicamento de interés (Tarina Reyes *et al.*, 2006).

Número de sujetos

Debe ser calculado en base a un método adecuado, basado en consideraciones estadísticas para el cálculo de tamaños muestréales, que garanticen la confiabilidad de los resultados del estudio y que sea suficiente para proporcionar estimados razonables de los parámetros farmacocinéticos importantes y de su varianza. No debe ser inferior a 12 a menos que se justifique. En la mayoría de los estudios el número de sujetos necesarios está entre 18 y 30 (CECMED, 2007).

El número de sujetos necesarios está determinado por:

- La variabilidad intraindividual o cociente de variación intrasujetos residual (CVw) relacionada con el parámetro farmacocinético principal que se evalúa (ABC y Cmáx), calculados a partir de un estudio piloto, de estudios previos o de datos publicados. (Chow y Wang, 2001; Hauck, Parekh, Lesko, Chen y Williams, 2001; Hauschke, 2002).
- Del nivel de significación estadístico (α) adoptado para comparar las formulaciones.
- De la potencia del ensayo (1 – β), es decir, de la probabilidad de detectar la diferencia (D), si es que existe.

Por regla general, cuanto mayor es la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos es necesario un mayor número de participantes, aunque resulta relativamente poco frecuente que sea absolutamente necesario, salvo en los casos en que se estudien fármacos con una variabilidad interindividual muy elevada. El coeficiente de variación depende del tipo de fármaco, siendo mayor en fármacos de alta variabilidad (Chow y Wang, 2001; Hauschke, 2002; Ramírez *et al.*, 2008). Se plantea que un fármaco con una alta variabilidad tiene el coeficiente de variación del umbral de concentración en plasma o la concentración máxima (o ambos) son iguales o superiores al 30 % (Blume y Midha, 1993; Davit, Braddy, Conner y Yu, 2013; Diliberti, 2004; Midha, Rawson y Hubbard, 2005). Por tanto,

la bioequivalencia de estas formulaciones es difícil, ya que es necesario un elevado número de voluntarios para llevar a cabo el ensayo de bioequivalencia (Diliberti, 2004; Midha, Rawson y Hubbard, 2005; Haidar *et al.*, 2008). El tamaño muestral de los ensayos de bioequivalencia es el principal factor del que depende la probabilidad de concluir erróneamente que dos formulaciones no son bioequivalentes.

Diferentes autores, tomando en consideración estos aspectos, han propuesto tablas específicas para estimar el número de sujetos para diferentes coeficientes de variación y en dependencia de la potencia del ensayo, es decir, la probabilidad de detectar la diferencia (D) (Diletti, Hauschke y Stinijans, 1992).

Existen diferentes expresiones que permite calcular el número de sujetos utilizando fórmulas prevista para diseños cruzados y aleatorizados. Una simple ecuación que permite calcular aproximadamente el número de sujetos necesarios es (Marzo, 1995):

$$n =\geq 15{,}68\frac{s^2}{\Delta^2}$$

Donde:

N: tamaño muestral.

S^2: varianza del error residual calculada a partir del ANOVA realizado a los parámetros calculados para cada formulación (prueba y referencia) que fueron comparadas

Δ^2: diferencia que se quiere detectar.

Esta ecuación se puede simplificar a:

$$n =\geq 15{,}68\frac{CV^2}{0{,}20^2} = \frac{15{,}68CV^2}{0{,}04} = 392CV^2$$

Donde:

CV: coeficiente de variación = SD/media de los parámetros farmacocinéticos, obtenidos en un estudio piloto.

Si el ABC obtenido para la formulación de referencia tuviese un coeficiente de variación igual a 0,15; 0,20; 0,25; 0,30 o 0,35, el cálculo del tamaño muestral a partir de la ecuación anterior seria:

$n \geq 392 \cdot 0{,}15^2 = 9$ pacientes

$n \geq 392 \cdot 0{,}20^2 = 16$ pacientes

$n \geq 392 \cdot 0{,}25^2 = 24$ pacientes

$n \geq 392 \cdot 0{,}30^2 = 35$ pacientes

$n \geq 392 \cdot 0{,}35^2 = 48$ pacientes

Otra ecuación que puede ser empleada para calcular el número de pacientes es:

$$N =\geq 2\frac{CV^2}{D^2}(t_{(1-\alpha;\, n-1)} + t_{(1-\beta;\, n-1)})^2$$

Dónde:

CV: varianza residual ($CV = \frac{\sigma}{|\bar{X}|}$).

$\alpha = 0{,}05$.

$\beta = 0{,}20$.

D: diferencia a detectar.

Diseño

Generalidades

La principal finalidad de los diseños en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia es llegar a controlar al máximo la mayor parte de las fuentes de variación en este tipo de estudios que no sean atribuibles al fármaco en investigación. Entre ellas se pueden citar:

- La variabilidad interindividual (σ_{inter}) es, sin lugar a dudas, la principal causa, de ahí que sea importante poder estimarla. Está dada por las características biológicas propias de cada persona, así como por factores ambientales y sociales.
- La variación intraindividual (σ_{intra}) debido a que en cada periodo del estudio, en un mismo sujeto, los procesos farmacocinéticos involucrados en la absorción y disposición del principio activo, así como los factores que influyen en la velocidad y magnitud de los mismos no se manifiestan de igual forma.
- Diferencias entre las unidades de dosis (fundamentalmente tabletas y cápsulas) dentro de un mismo lote. Sin embargo, frente a las variaciones biológicas típicas de un estudio de bioequivalencia este aporte no suele ser significativo y es imposible separarlo estadísticamente de la variación intraindividual.
- La variación "interacción individuo formulación" (I*F), que se produce cuando las personas se comportan de manera diferente en la respuesta relativa de una formulación respecto a otra. Un ejemplo clásico es cuando se modifica la absorción en algunos pacientes por interacción con un excipiente presente en una formulación y no en la otra (Chow y Liu, 2009).
- Las demás fuentes de variación, propias de un estudio de bioequivalencia, están relacionas con la homogeneidad de los sujetos, las condiciones de la administración de los productos de investigación, los procedimientos experimentales, los tiempos de obtención de muestras biológicas, el método analítico, entre otras. Todas deben minimizarse al máximo con el diseño experimental del estudio.

En estos estudios el diseño cruzado y aleatorizado (véase capítulo 7) es el más frecuente. Si el número de formulaciones a evaluar es dos, este diseño con dos tratamientos, dos periodos y dos secuencias de administración es el diseño de elección. Otros diseños pueden emplearse como el diseño en paralelo para fármacos con tiempo de vida media de eliminación muy largo o el diseño replicado para productos con una alta variabilidad intraindividual. En ambos casos deben quedar bien justificados en el protocolo del estudio.

En cada periodo se administra una dosis única de cada una de las formulaciones, en ayunas. Entre cada admi-

nistración de fármaco existe un periodo de lavado de una duración suficiente para permitir que se hayan eliminado del organismo todo el fármaco y sus metabolitos antes de administrar la segunda dosis. Este periodo de lavado cuyo objetivo es eliminar la posibilidad de que existan efectos residuales de las formulaciones administradas debe prolongarse durante un tiempo que como mínimo, sea superior a cinco veces la vida media de eliminación de los fármacos en estudio.

El número de periodos y secuencias del estudio está determinado en función del número de productos a evaluar, de forma de asegurar la validez estadística. La secuencia de administración de los productos referencia y en estudio deben ser especificadas por adelantado. La asignación de los sujetos debe ser al azar a cada secuencia del diseño cruzado.

Diseño cruzado

Los diseños cruzados pueden ser no replicados o replicados, según se señala a continuación.

Diseño cruzado no replicado

En la tabla 39.1 se observa un ejemplo de un diseño cruzado no replicado en el que se evalúan dos formulaciones (productos) en dos periodos que son administrados en dos secuencias. En el primer periodo la mitad de los sujetos recibe la formulación en estudio (P) y en el segundo periodo recibe el producto de referencia (R). Para la otra mitad de los sujetos la situación es exactamente la contraria, cada periodo está separado por un periodo de lavado para garantizar la eliminación de los productos administrados en el primer periodo.

Tabla 39.1. Diseño cruzado no replicado con dos formulaciones

Pacientes	Secuencias	Periodos		
		1	Lavado	2
1	RP	R		P
2	RP	R		P
3	PR	P		R
•	•	•		•
•	•	•		•
•	•	•		•
n	RP	R		P

Diseño cruzado replicado

En el diseño cruzado replicado a los sujetos se les administra uno o ambos productos en más de una ocasión. Para los estudios de bioequivalencia se sugiere el uso de diseños con tres o cuatros periodos. La Agencia de Alimentos y Medicamentos americana, recomienda el empleo de estudios replicados para medicamentos de liberación modificada y fármacos con una alta variabilidad con coeficiente de variación (CV) intrasujetos mayor de 30 %. Para estudios replicados se recomienda un modelo de diseño cruzado de 2x4 (Tabla 39.2).

Tabla 39.2. Diseño cruzado replicado con dos formulaciones

		Periodos			
		1	2	3	4
Secuencias	1(PRPR)	P	R	P	R
	2 (RPRP)	R	P	R	P

En este diseño cada tratamiento se repite en el mismo sujeto en dos ocasiones distintas. Esto se realiza como una replicación parcial (a tres vías) o completa (a cuatro vías) de los tratamientos. El diseño replicado tiene la ventaja de que se pueden usar menos sujetos (FDA/CDER, 2001).

Diseños en paralelo

Para los medicamentos con tiempo de vidas medias de eliminación prolongado, es decir, más de 30 h (carbamazepina, amiodarona y clomifeno) se puede utilizar un diseño paralelo de dosis única. En ambos grupos los sujetos deben ser lo más homogéneo posible respecto a edad, sexo, altura, peso, entre otras. De esta forma se supone que la variabilidad biológica general es igual en ambos grupos.

En este caso la obtención de muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas puede llevarse a cabo durante un periodo de tiempo correspondiente a dos veces el tiempo máximo promedio (tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima) para el producto. Para los medicamentos que demuestran una baja variabilidad intrasujetos en los procesos de distribución y aclaramiento se puede usar una secuencia de extracción de muestras de sangre para realizar el cálculo del ABC truncada a las 72 h en lugar de área bajo la curva hasta el último tiempo de extracción (ABC_{0-t}) o el área hasta el infinito (ABC_{∞}). (FDA/CDER, 2003; Dale y Barbara, 2005; Sarfaraz, 2007).

Comparaciones de más de dos formulaciones

Si se comparan más de dos formulaciones se puede utilizar el diseño cuadrado latino, el cual es un diseño cruzado, completo y equilibrado respecto a la variable periodos. En el mismo, todos los sujetos reciben todas las formulaciones y durante cada periodo las formulaciones se administran el mismo número de veces (Tabla 39.3).

Tabla 39.3. Diseño en cuadrado latino para cuatro formulaciones

Paciente	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
1	A	B	C	D
2	D	C	A	B
3	C	D	B	A
4	B	A	D	C

Periodo de lavado

Su objetivo es garantizar la eliminación total del principio activo administrado en la primera dosis de forma tal que al administrar la segunda dosis no quede efecto residual del mismo (efecto de arrastre o *carry-over*). Para garantizar lo anterior el periodo de lavado debe ser como mínimo igual a cinco o más tiempos de vida media de eliminación del principio activo. El periodo de lavado debe ser igual en todos los sujetos voluntarios. Para algunos productos su biotransformación da lugar a metabolitos activos que presentan una vida media de eliminación más prologada que el principio activo original en cuyo caso el periodo de lavado debe ser más prolongado (7 a 10 tiempo de vida media). (Regulación ANMAT/23016, Regulación INVIMA, 2015).

Si el periodo de lavado seleccionado no es correcto y se presenta el efecto de arrastre, la interpretación de los resultados estadísticos de los estudios de bioequivalencia es más complejo. En caso contrario el efecto de arrastre generalmente se considera como insignificante (Senn y Lee, 2004; Senn, D'Angelo y Potvin, 2004).

Tratamiento

En los estudios de bioequivalencia generalmente se administra una dosis única, es decir, una unidad de dosis (tableta o cápsula) de los productos de prueba y referencia. Se puede emplear una dosis más alta cuando existen dificultades con el método analítico, por ejemplo, un límite de cuantificación alto. En algunas ocasiones es necesaria la administración de dosis repetida de los productos de prueba y referencia. En este caso el esquema de administración debe respetar la posología habitualmente recomendada. La elección de una u otra modalidad de administración depende no solo de la forma de administración habitual del fármaco, sino también de las ventajas e inconvenientes de cada modalidad.

Estudio en dosis única

El estudio en dosis única es un procedimiento seguro para los voluntarios porque las dosis administradas son relativamente bajas y generalmente no se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas. Este tipo de estudio es cómodo para los voluntarios porque ingieren los productos de prueba y referencia una sola vez en cada periodo. La duración del estudio y la toma de muestras de sangre es relativamente corto, porque las muestras se comienzan a obtener inmediatamente después de ingerido el producto.

Al administrar una dosis única las concentraciones plasmáticas que se obtienen son bajas, por lo que pueden existir problemas analíticos, ya que se necesitan métodos muy sensibles para detectar estas concentraciones tan bajas del principio activo. Además, por este motivo la contribución del ABC extrapolada al ABC total puede ser significativa (mayor de 20 %) y por este motivo existir una disminución de la confiabilidad en los resultados alcanzados.

Estudio en dosis repetida

Tras la administración de dosis repetidas de los productos de prueba y referencia, las concentraciones plasmáticas que se alcanzan en el estado de equilibrio estacionario son mayores que después de la administración de una dosis única y de esta forma permite que la detección analítica sea más sencilla. Este tipo de esquema de tratamiento facilita que la secuencia de extracciones de muestras de sangre, una vez que se alcance el estado de meseta de equilibrio estacionario, se limite al intervalo de administración, es decir, 6 h, 8 h o 12 h, y es independiente de la vida media del principio activo.

El estado de meseta de equilibrio estacionario se consigue después de aproximadamente siete a diez vidas medias de eliminación. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de los productos de prueba y referencia en el organismo son elevadas a causa del proceso de acumulación, lo que aumenta la probabilidad de provocar eventos adversos en los sujetos. En los estudios a dosis repetida el periodo de lavado tras la última dosis del primer periodo puede enmascararse con el estado estacionario del segundo periodo, por eso el periodo de lavado debe ser suficientemente largo.

Necesidad de un estudio en dosis repetida

En general los estudios en dosis única son suficientes, pero pueden ser necesarios los estudios en dosis repetida hasta alcanzar el estado de equilibrio. Entre estas se encuentran:

- El fármaco sea un producto de liberación modificada.
- Las concentraciones del fármaco o sus metabolitos en plasma después de la administración de una dosis úni-

ca se encuentren por debajo del límite de detección del método analítico.
- Farmacocinética a dosis o tiempo dependiente.
- Si la variabilidad intraindividual en los valores de concentración plasmática o los parámetros de disposición cinética dificulta la posibilidad de demostrar bioequivalencia en un estudio a dosis única y esta variabilidad se reduce al alcanzar el estado estacionario.
- Para asociaciones de principios activos, si la diferencia entre sus concentraciones plasmáticas es muy alta.
- Para fármacos altamente variables.
- Si hay diferencia en la velocidad de absorción, pero no en la cuantía de la absorción.
- Si hay excesiva variabilidad en la biodisponibilidad de paciente a paciente.

Productos de prueba y referencia

Existen un número importante de especificaciones que deben cumplir los productos de prueba y referencia que van a ser utilizados en el estudio de bioequivalencia para garantizar que los resultados alcanzados demuestren fehacientemente la equivalencia terapéutica del producto genérico y por lo tanto su intercambiabilidad con el producto de referencia. La selección del producto de referencia es uno de los aspectos de mayor complejidad por el alcance que tiene el mismo en el resultado final. En este capítulo se hace referencia a lo planteado por las principales autoridades y organizaciones internacionales (OMS, 2006; EMA, 2010; FDA, 2003).

El medicamento genérico que va ser evaluado en los estudios de bioequivalencia, para ser presentado a la autoridad para su registro, debe ser representativo del producto farmacéutico que posteriormente se va a comercializar. Por lo tanto, debe garantizarse que la composición y las características de calidad (incluida la estabilidad), así como los métodos de fabricación (incluidos el equipo y los procedimientos) deben ser los mismos que se utilizarán posteriormente durante el proceso de producción, el cual debe cumplir con los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura.

Las unidades de dosis que se van a utilizar en el estudio de bioequivalencia, idealmente deben tomarse de lotes de escala industrial o comercial. Cuando esto no sea posible pueden utilizarse lotes de producción piloto o de pequeña escala, siempre que no sean más pequeños que el 10 % de los lotes de producción comercial o 100 000 unidades, lo que sea mayor (a menos que se justifique lo contrario) y se produzcan con el mismo equipamiento y proceso de manufactura que se va a emplear para la fabricación de los lotes de producción comercial. En el caso de un lote de producción menor a 100 000 unidades se requiere un lote de producción completo.

Selección del producto de referencia

El producto farmacéutico innovador suele ser el producto de referencia más lógico para demostrar la bioequivalencia de un producto farmacéutico genérico, ya que su calidad, seguridad y eficacia han sido bien evaluadas y documentadas en estudios de comercialización previos y en esquemas de monitoreo posteriores a la comercialización. Debe tenerse en cuenta que un medicamento genérico no debe usarse como referencia, siempre que exista un producto innovador disponible, ya que esto puede llevar a una decisión de bioequivalencia cada vez menos confiable para futuros productos genéricos y posiblemente a una falta de intercambiabilidad con el innovador. Las autoridades en sus regulaciones ofrecen a los productores o promotores de medicamentos genéricos guías para la selección del producto de referencia. En todo caso, la elección del producto de referencia debe ser justificada por el promotor.

La Organización Mundial de la Salud ofrece opciones para la selección del producto de referencia, en orden de preferencia son (OMS, 2006):

1. Elegir el producto innovador para el cual se ha establecido la calidad, la seguridad y la eficacia si este producto ha recibido una autorización de comercialización nacional (“innovador autorizado a nivel nacional”).
2. Elegir el producto de comparación de la Organización Mundial de la Salud para el cual se ha otorgado la autorización de comercialización, en función de la calidad, la seguridad y la eficacia (“producto de comparación de la Organización Mundial de la Salud”). El sitio de fabricación primario está indicado en su lista de comparadores y el comparador se debe comprar en ese país.
3. Elegir el producto innovador para el cual se ha otorgado una autorización de comercialización en un país perteneciente a la Conferencia Internacional de Armonización o país asociado, sobre la base de la calidad, la seguridad y la eficacia que debe ser comprado en ese mercado.
4. En el caso de que no se pueda identificar ningún producto innovador, según las opciones 1 y 3, la elección del producto de referencia debe realizarse con cuidado y ser justificada por el promotor. Los criterios de selección más importantes en orden de preferencia son:
    a) Productos aprobados por la Conferencia Internacional de Armonización y países asociados.
    a) “Precalificado” por la Organización Mundial de la Salud.
    b) Comercializado durante un periodo de tiempo prolongado y documentado en ensayos clínicos reportados en revistas científicas de alto impacto.
    c) Comercializado durante un periodo de tiempo prolongado y sin problemas de farmacovigilancia

posterior a la comercialización ("comparador bien seleccionado"), el cual debe cumplir con los estándares de calidad establecidos.

Información sobre los productos de investigación

Tanto para el producto de prueba como para el de referencia se debe brindar información que demuestre que cumplen con todas las especificaciones de farmacopea respecto a su composición y calidad. Es importante disponer de los perfiles de disolución *in vitro* de ambos productos y los resultados de su comparación antes de la realización del estudio de bioequivalencia, los que deben presentarse en el informe final del estudio. El promotor debe conservar, bajo condiciones de almacenamiento apropiadas, un número suficiente de muestras de todos los productos empleados en el estudio, que pueden ser requeridas por auditores o inspectores.

Condiciones experimentales

Las condiciones del estudio deben estandarizarse para reducir al mínimo la variabilidad de todos los factores involucrados, excepto aquellos para los cuales se diferencian los productos que se estudian. La estandarización de las condiciones experimentales en los diferentes periodos tales como la actividad física, la dieta, la ingesta de líquidos y la postura, así como la restricción de la ingestión de alcohol, productos que contienen xantinas, ciertos jugos de frutas y medicamentos concomitantes antes y durante el estudio es fundamental. A continuación se describen más detalles de algunos de ellos.

Administración de los productos de investigación

Los productos en investigación deben ser administrados después de un periodo de ayunas nocturna entre 10 h y 12 h, a menos que se indique otro procedimiento por razones científicamente válidas. El ayuno consiste en no ingerir alimentos o sólidos, aunque es permitido ingerir líquidos, libres de alcohol y xantinas. La administración debe ser a doble ciego. El horario de la administración debe ser preferentemente en la mañana y el mismo día de la semana por el efecto que ejerce sobre el proceso de absorción el ciclo circadiano. El volumen de líquido que acompaña la ingestión de los productos debe ser entre 240 mL y 250 mL. Para los estudios a dosis repetida se deben administrar un número suficiente de dosis (según lo especificado en el prospecto) que garantice alcanzar el estado de equilibrio estacionario (*steady-state*).

Restricciones tras la administración

Los sujetos son sometidos a una serie de restricciones previas y posteriores a la administración de los productos de investigación con el objetivo de establecer condiciones estándar y homogéneas de administración que garanticen una adecuada absorción del principio activo desde las formulaciones en estudio. Se incluyen:

- No ingerir agua 1 h antes o después de la administración de las tabletas.
- No ingerir alimentos hasta 4 h después de administrado el medicamento.
- Permanecer en reposo durante las primeras 4 h posadministración. Posterior a este tiempo se permite la ingesta de una comida estándar, que debe ser igual para todos los voluntarios y en ambos periodos del estudio.
- No ingerir bebidas carbonatadas o que contengan sustancias pertenecientes al grupo de las xantinas (café, té o cola), hasta que se tome la última muestra de sangre.
- No ingerir medicamentos sin previa autorización del médico del estudio.

Postura y actividad física

Con el objetivo de disminuir la variabilidad intrasujeto e intersujeto, estos deben ser puestos en condiciones estandarizadas, en tanto sea posible y aceptable, respecto de su actividad física y postura para limitar sus efectos sobre el flujo sanguíneo y la motilidad gastrointestinal. En cada periodo del estudio los sujetos deben mantener el mismo régimen de actividad física y postura. Se sugiere que los sujeto permanezcan acostados en decúbito supino durante al menos 4 h posteriores a la administración de los productos.

Ingesta de alimentos, líquidos y otras sustancias

Al igual que la actividad física y la postura, el volumen de líquido, el día y hora de administración, y la ingesta de alimentos, debe ser cuidadosamente controlada, estrictamente estandarizada y detallada. Los sujetos deben abstenerse de ingerir alimentos y bebidas susceptibles de influir en la función hepática o renal tales como bebidas alcohólicas o con contenido de xantinas (café, té o cola). Todos los sujetos deben recibir la misma dieta en ambos periodos del estudio. Si se trata de un estudio en dosis repetida, todas las comidas deben ser estandarizadas y repetidas cada día del estudio, a horas regulares, y mantener un plazo entre la toma del medicamento y la toma del alimento.

En ocasiones los productos de investigación pueden ser administrados posprandialmente, por ejemplo, cuando

se realiza un estudio a dosis repetida y la administración debe realizarse posterior a la ingesta de los alimentos, cuando está documentado que la biodisponibilidad bajo condiciones de ayuno es marcadamente baja o cuando se describe una alta incidencia de eventos adversos. En este caso se recomienda emplear una dieta baja en grasas de 700 kcal o menos, que contenga no más de 20 % de energía en lípidos.

Los voluntarios no deben tomar ningún otro medicamento, incluyendo medicamentos de venta libre, durante un adecuado periodo de tiempo (o durante cinco tiempos de vida media), antes de la primera dosis de los productos de investigación o medicamentos sin prescripción médica o de venta libre o medicamentos herbarios/suplementos dietéticos en un periodo de siete días antes de la primera dosis de los productos de investigación. De igual forma los sujetos no deben ingerir ningún medicamento durante la ejecución del estudio a menos que sea necesario y sea indicado por el investigador clínico a cargo de la seguridad de los sujetos.

Muestras biológicas

Tipos de muestras biológicas a obtener y procedimiento operacional

En condiciones normales la sangre es el fluido biológico muestreado para medir las concentraciones de fármaco, obteniéndose posteriormente suero o plasma en dependencia de los requerimientos del método analítico validado. Si las concentraciones en sangre son demasiado pequeñas para ser detectadas y una cantidad apropiada (alrededor de 40 %) del fármaco se elimina inalterada en la orina, entonces este fluido puede servir como el líquido biológico a muestrear.

Las muestras de sangre se obtienen por punción directa de la vena o través de un trocar con el objetivo de reducir el número de extracciones.

Secuencia de obtención de muestras

La secuencia de obtención de muestras biológicas (sangre, plasma, suero, orina, entre otras) se encuentra directamente relacionada con las características farmacocinéticas del principio activo, así como de la forma farmacéutica objeto de estudio. Deben ser los adecuados para definir el perfil de la curva concentración-tiempo y sus distintas fases (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), así como planificarse con la suficiente frecuencia que permita una adecuada estimación de los parámetros farmacocinéticos más relevantes como concentración máxima (Cmáx) y el tiempo máximo (Tmáx), además de cubrir una extensión lo suficientemente prolongada (tres a cinco tiempos de vida media) de la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo para calcular al menos el 80 % del ABC extrapolada al infinito. Habitualmente es suficiente con la obtención de entre 12 y 18 muestras para cada formulación, que se deben prolongar durante al menos tres vidas medias.

Las muestras deben obtenerse con más frecuencia durante la fase de absorción (cuando el perfil cambia más rápidamente) y en las cercanías del máximo de la curva y más distanciadas en la fase de eliminación. Los fármacos que experimentan circulación enterohepática y, por lo tanto, presentan dos máximos en la curva, deben ser muestreados cuidadosamente con el fin de precisar ambos máximos.

En general son un aproximado de 15 muestras: cinco en la fase ascendente de la curva de concentración plasmática *versus* tiempo, cinco alrededor de la concentración máxima y cinco en la fase de eliminación. Siempre se obtiene una muestra predosis (t = 0) para garantizar la no existencia (o arrastre) del producto a evaluar en sangre.

En los estudios a dosis repetida lo recomendado es realizar el muestreo entre dos intervalos de dosis (6 h, 8 h o 12 h), tomando en consideración que el ABC durante un intervalo de dosis es igual a la obtenida tras la administración de una dosis única. Si se conoce que existen diferencias en los niveles plasmáticos alcanzados a diferentes horas del día (influencia del ritmo circadiano en la biodisponibilidad del fármaco) el muestreo debe realizarse durante un ciclo completo de 24 h.

Cuando la comparación del producto de prueba y el de referencia se basa en la determinación de una curva acumulativa de excreción urinaria en función del tiempo, la colección de muestras de orina en un estudio a dosis única, debe realizarse con la suficiente frecuencia para permitir la determinación de la velocidad y cantidad excretada del fármaco o sus metabolitos.

Tipo de analito a cuantificar

Medicamento original frente a los metabolitos

En principio se recomienda cuantificar solo la concentración del fármaco inalterado y no el metabolito. Esto se debe a que el perfil de concentración-tiempo del fármaco inalterado es más sensible a los cambios en el desempeño de la formulación evaluada que un metabolito, que refleja más la formación, distribución y eliminación del mismo. Existen excepciones al respecto (FDA/CDER, 2001; FDA/CDER, 2003):

– Cuando las concentraciones del fármaco inalterado son demasiado pequeñas para permitir una medición

analítica confiable en sangre, plasma o suero durante un periodo de tiempo adecuado.
- Si el metabolito formado, mediante un proceso presistémico o por efecto del primer paso hepático, contribuye significativamente en la eficacia y seguridad clínica del producto evaluado. En este caso han de cuantificarse tanto el fármaco inalterado como el metabolito, en cuyo caso solo se emplean los datos del fármaco inalterado para el análisis de bioequivalencia.
- Cuando la sustancia evaluada es un profármaco y depende de su transformación en el metabolito activo para ejercer su efecto terapéutico.

En el caso que sea necesaria la cuantificación del metabolito, hay que realizar los ajustes adecuados en relación con la secuencia de extracciones de muestras de sangre y al periodo de lavado para poder realizar una correcta caracterización del perfil farmacocinético del metabolito.

Enantiómeros *versus* racematos

Las propiedades químico-físicas de los fármacos son las responsables de la actividad biológica de los mismos y dentro de ellas la presencia de isómeros condiciona en algunos casos la actividad farmacológica de uno u otro. De esta forma, desde el punto de vista analítico, estas propiedades inciden en las características del método analítico a emplear y las condiciones para su validación. Por consiguiente, para los estudios de bioequivalencia se recomienda que en los productos cuyo principio activo presente alguna de estas propiedades la cuantificación de las concentraciones plasmáticas del racemato se realice mediante un ensayo de aquiralidad. La cuantificación de los enantiómeros individuales se realiza solo cuando se cumplan estas condiciones:
- Los enantiómeros exhiben características farmacodinámicas diferentes.
- Los enantiómeros exhiben características farmacocinéticas diferentes.
- La eficacia y la seguridad está dada por el enantiómeros menor.
- Se observa un proceso de absorción no lineal para al menos uno de los enantiómeros.

Procesamiento, almacenamiento y transporte

Las muestras de sangre obtenidas, deben ser procesadas y almacenadas bajo condiciones estandarizadas que hayan demostrado que no determinan degradación del principio que se desea evaluar. El plasma o suero obtenido se transfiere a viales correctamente identificados, que se almacenan a la temperatura indicada en el protocolo del estudio (generalmente a –20 °C), hasta el momento de su traslado para la cuantificación del principio activo.

Para su almacenamiento las muestras deben ser colocadas en bolsas de nailon u otro contenedor, correctamente identificadas según el tiempo de extracción periodo y paciente. En todo momento se debe garantizar la cadena de frio y la custodia de las muestras.

Técnica analítica

La medición de las concentraciones de fármacos en matrices biológicas como suero, plasma, sangre, orina y saliva) is an important aspect of medicinal product development.saliva es una de las etapas más importantes en la ejecución de estudios de farmacocinética y los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia no son una excepción. El método analítico seleccionado para cuantificar los niveles alcanzados por los productos en el fluido biológico utilizado en el estudio, debe ser totalmente validado y documentado para alcanzar resultados confiables. El principal objetivo es demostrar la confiabilidad del método para la determinación cuantitativa de las concentraciones de un analito en una matriz biológica en específico.

La validación de un método analítico es el proceso documentado que establece que las características representativas del método analítico cumplen con las especificaciones para su aplicación y por tanto entregará resultados confiables. El trabajo analítico en un estudio de bioequivalencia debe realizarse según las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio.

La validación debe realizarse en las condiciones de trabajo del laboratorio donde se lleva a cabo el análisis del principio activo, así como para cada sustancia e igual matriz biológica a obtener en el estudio Anticoagulant as for the Study Samples. El informe de validación debe incluir la descripción y el cálculo de todos los parámetros de validación (Tabla 39.4).

Tipos de métodos analíticos

Actualmente existe una amplia gama de equipos y métodos analíticos, capaces de detectar concentraciones pequeñas de fármacos y sus metabolitos en diferentes fluidos biológicos en el orden de los picogramos y nanogramos, indispensables para la realización de estudios de bioequivalencia, lo cual permite administrar bajas dosis de los productos de prueba y, al mismo tiempo, cumplir con las exigencias de las autoridades reguladoras. Generalmente se emplean técnicas sensibles y específicas, tales como cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía gaseosa, cromatografía de gases o líquida con detector de masa, radioinmunoensayo y electroforesis capilar, aun-

Tabla 39.4. Parámetros de validación

Parámetro	Concepto	Límite de aceptación
Selectividad	Capacidad del método para medir con exactitud y precisión el analito y estándar interno en presencia de otros componentes	Ausencia de componentes extraños cuando la respuesta es inferior al 20 % de la respuesta
Sensibilidad	Capacidad del equipo para discriminar pequeñas diferencias en la concentración del analito	
Exactitud	Grado de coincidencia entre el valor de la magnitud medida y el valor nominal. Describe qué tan cercano al valor real son los resultados obtenidos de acuerdo con el método analítico propuesto.	Los límites de aceptación no deben superar más del 15 % de variación para los niveles medio y alto, para el nivel bajo debe estar dentro del 20 % del valor nominal
Precisión	Grado de concordancia entre resultados analíticos independientes obtenidos bajo condiciones específicas Repetibilidad: resultados analíticos provienen de idénticas porciones de ensayo, en el mismo laboratorio, obtenidos por el mismo analista, utilizando el mismo equipo y dentro de un corto intervalo de tiempo Reproducibilidad: resultados obtenidos cuando el método se ha utilizado para analizar idénticas porciones de ensayo en diferentes laboratorios y analistas, empleando diferentes equipos	Como criterio de aceptación para este parámetro se plantea que el coeficiente de variación no debe exceder el 15 % para los niveles medio y alto, excepto para el nivel bajo que no debe exceder el 20 %
Linealidad	Capacidad del método para establecer una relación matemática entre el resultado y la concentración del analito. Se expresa de acuerdo con la variación de la pendiente de la recta de regresión, según: $y = mx + b$	El coeficiente de correlación (r) de la recta de regresión debe ser mayor de 0,95
Estabilidad	Asegura que el tiempo que transcurre desde la obtención y procesamiento de la muestra hasta su análisis no afecta la concentración del analito incluyendo condiciones de manipulación, almacenamiento y cada uno de los pasos durante la ejecución del método	La concentración promedio en cada nivel debe encontrarse en ±15 % del valor nominal, en comparación con muestras patrones recién preparadas
Límite de detección	Es la menor concentración o cantidad de analito que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada como un valor exacto	
Límite de cuantificación (LOQ)	Menor concentración de analito en una muestra que puede ser efectivamente cuantificada, con precisión y exactitud aceptable	El coeficiente de variación debe ser inferior al 20 % y la exactitud debe estar dentro ±20 % del valor nominal
Recuperación	Respuesta obtenida para una cantidad de analito añadido y extraído desde una matriz biológica, comparado con la respuesta obtenida de una cantidad de analito añadido en un solvente adecuado	Debe ser expresada en porcentaje, tomando como 100 % la concentración del analito en el solvente
Robustez	Capacidad del método para permanecer inalterable a pequeñas modificaciones ambientales o de procedimiento. Se mide por la reproducibilidad	

que se pueden emplear otros métodos que demuestren ser apropiados. Si se emplean métodos cromatográficos se deben utilizar técnicas que empleen en su validación la inclusión de estándar interno.

Etapa preanalítica

Dentro de las fases en el diseño y realización de un estudio de bioequivalencia la etapa analítica es una de las más importantes, costosa y que mayor tiempo consume en el cronograma de ejecución del estudio e incluye dos etapas o periodos bien definidos. La primera (preanalítica) durante la cual se realiza la validación propiamente dicha del método analítico y la segunda, una vez realizada la fase clínica en la cual se administran los productos de investigación y se obtienen las muestras biológicas que posteriormente son analizadas.

Validación del método analítico

La validación de la técnica analítica requiere la selección del método más apropiado según las características

químico-físicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas del producto a evaluar. Implica la realización y análisis de curvas de calibración (acuosa y en la matriz biológica a estudiar) en el rango de concentraciones que se esperan obtener, el cálculo de cada uno de los parámetros de validación (véase Tabla 39.4) y la descripción de todos los materiales, reactivos, equipamiento, preparación de soluciones y muestras patrones, así como las condiciones propias del método. Es importante seleccionar un método de extracción del analito de la matriz biológica lo más eficiente posible de forma tal que garantice el mayor porcentaje de recobrado del mismo y obtener valores de concentraciones confiables y representativas de los valores alcanzados en sangre una vez absorbido el principio activo.

Análisis de las muestras del estudio

Validado el método analítico y concluida la fase clínica, comienza la etapa de análisis de las muestras de cada paciente. La precisión se debe monitorear regularmente para garantizar que el método continúe funcionando satisfactoriamente. Para lograr este objetivo se deben analizar muestras de control de calidad preparadas por separado, conjuntamente con muestras del estudio, procesadas en intervalos en correspondencia con el número total de muestras a analizar.

En los estudios de bioequivalencia se recomienda que todas las muestras de un sujeto por formulación y periodo se analicen de una vez en la corrida cromatográfica con el objetivo de reducir la variabilidad en los resultados. Las muestras de control de calidad deben distribuirse durante la corrida para garantizar y documentar la exactitud y precisión del método.

Análisis farmacocinético

Obtenidos los valores de concentración tras la administración de los fármacos sometidos a estudio en el fluido biológico analizado (sangre, plasma, suero, orina o saliva) se estiman mediante técnicas no compartimentales los parámetros farmacocinéticos que definen a la biodisponibilidad en magnitud y velocidad. Según las recomendaciones de las agencias reguladoras (EMEA, 2001; FDA, 2002). Se describen los parámetros farmacocinéticos adecuados.

Parámetros farmacocinéticos a dosis única

- Exposición temprana ($ABC_{0\text{-}tmáx}$): área bajo la curva parcial, truncada en la mediana de los valores de tiempo máximo (Tmáx) de la población para la formulación de referencia.
- Exposición total ($ABC_{0\text{-}\infty}$): se calcula en tres etapas:
  - Primero se calcula el ABC desde t = 0 hasta el último tiempo de muestreo "t" donde los valores de concentración son cuantificables según el límite de cuantificación del método analítico empleado ($ABC_{0\text{-}t}$).
  - A continuación se calcula el ABC extrapolada desde el último tiempo de concentración cuantificable hasta el infinito ($ABC_{t\text{-}\infty}$) que resulta de dividir el valor de concentración estimado para el tiempo "t" y la constante de eliminación terminal ke ($ABC_{t\text{-}\infty}$ = ct/ke).
  - Por último se calcula el ABC total desde tiempo cero a tiempo infinito, en que: $ABC_{0\text{-}\infty}$ =$ABC_{0\text{-}t}$ + Ct/ke, donde Ct es la última concentración de fármaco cuantificada, ke es la constante de velocidad de eliminación terminal calculada de acuerdo con un método apropiado.
- Exposición máxima (Cmáx): concentración plasmática máxima, obtenida directamente de los datos, sin interpolación.
- Otros parámetros (tmáx): tiempo para alcanzar el pico de concentración máxima, obtenido directamente de los datos, sin interpolación.
- Otros parámetros farmacocinéticos: para información adicional se recomienda presentar volumen de distribución (Vd), vida media ($t_{1/2}$) y tiempo medio de residencia (MRT), señalando los métodos usados para estimarlos.

Parámetros farmacocinéticos a dosis repetida

En un estudio en dosis múltiple después de alcanzado el estado estacionario, el ABC durante un intervalo de dosificación es igual al $ABC_{0\text{-}\infty}$ después de una dosis única. Por lo tanto, cuando se alcanzan las condiciones del estado estacionario se puede usar los datos de concentraciones sanguíneas de cada una de las formulaciones (prueba y referencia) durante un intervalo de dosis, para definir la fracción de principio activo absorbido (Schulz y Steinijans, 1992; Sauter *et al.*, 1992a; Steinijans *et al.*, 1992b).

En un estudio de bioequivalencia en dosis múltiple se deben determinar, estos parámetros farmacocinéticos de ambas formulaciones:

- $ABC_{0\text{-}t}$: área bajo la curva de un intervalo de dosis en el estado estacionario, donde "t" es el intervalo de dosis (medida de la exposición total).
- Cmáx: concentración plasmática máxima, obtenida directamente desde los datos, sin interpolación, después de la administración de la última dosis.

- Tmáx: tiempo para alcanzar el pico de concentración máxima, obtenido directamente desde los datos, sin interpolación, después de la administración de la última dosis.
- Cmín: concentración de fármaco al final de cada intervalo de dosis durante el estado estacionario.
- Cav: concentración de fármaco promedio en el estado estacionario:

$$Cav = ABC_{0\text{-}t}/t$$

- GF: grado de fluctuación en el estado estacionario:

$$GF = 100\ \% \cdot (Cmáx - Cmín)/Cav$$

Análisis estadístico

El objetivo de un estudio de bioequivalencia es demostrar que los perfiles farmacocinéticos obtenidos al administrar dos formulaciones de un mismo fármaco no difieren más de lo permitido y, por lo tanto, asumir desde este punto de vista similar eficacia y seguridad clínica.

El problema básico es establecer qué diferencia se admite entre estos dos perfiles o, dicho de otro modo, cuán diferentes pueden ser y aún considerarse terapéuticamente similares. Otro factor que complica este análisis es que aun cuando la misma formulación se administra al mismo paciente no se obtienen parámetros farmacocinéticos idénticos. El análisis o el enfoque estadístico de los estudios son un poco diferente al de otros ensayos clínicos, ya que el objetivo no consiste en demostrar que una formulación es superior a la otra, sino de que ambas sean prácticamente indistinguibles.

El tratamiento estadístico de los estudios de bioequivalencia está enfocado a la comparación de los parámetros farmacocinéticos que caracterizan a la biodisponibilidad en magnitud y velocidad ($ABC_{0\text{-}\infty}$, Cmax y Tmáx), estimados a partir de los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo, tras la administración de las formulaciones de prueba y referencia.

Durante años el análisis estadístico de los estudios de bioequivalencia ha sufrido modificaciones (Dale *et al.*, 2005). Uno de los primeros enfoques, a finales de la década de los años setenta, fue la aplicación de la regla 75/75 o 75/75-125 propuesta por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA). De acuerdo con esta regla, el cociente prueba/referencia para el ABC y la concentración máxima (biodisponibilidad del producto de prueba) tenía que ser como mínimo del 75 % para al menos el 75 % de los pacientes (F ≥ 75 % para "n" ≥ 75 %) o encontrarse entre el 75 % y 125 % para al menos el 75 % de los pacientes (75 % ≤ F ≤ 125 % para "n" ≥ 75 %).

Considerando las limitaciones de los procedimientos anteriores se postuló el cálculo de un intervalo de confianza que contendría, con una probabilidad previamente determinada, el verdadero valor del parámetro poblacional y cuyos límites no deberían sobrepasar en ningún sentido el ámbito teórico de bioequivalencia.

Numerosos métodos estadísticos se han propuesto para establecer la similitud de estos dos perfiles y que a su vez puedan ser cumplidos a pesar de las variaciones intraindividuales inevitables. Dentro de estos métodos se encuentran: métodos bayesianos (Rodda y Davis, 1980; Fluehler *et al.*, 1981), de intervalos de confianza (Westlake, 1972; Westlake, 1976), hasta preueba de hipótesis (Hauck y Anderson, 1984; Schuirmann, 1987), desde paramétricos hasta no paramétricos (Steinijans y Diletti, 1983; Hauschke *et al.*, 1992). A continuación se analizan con más detalles cada uno de estos procedimientos estadísticos y sus limitaciones.

Análisis de varianza (ANOVA)

En los resultados obtenidos con el diseño clásico cruzado de dos tratamientos, dos periodos, intervienen diferentes factores: unos, los más importantes, controlados mediante el diseño del estudio y, otros, de carácter aleatorio como lo es la variabilidad residual. De esta forma el análisis de los resultados debe realizarse mediante métodos matemáticos que permitan identificar en qué magnitud contribuyen todos estos factores al resultado final del estudio y si existe algún o algunos de ellos que influyan de forma decisiva (estadísticamente significativa) en la decisión final de bioequivalencia o no entre ambas formulaciones.

Por esta razón se sugiere la utilización de técnicas estadísticas multivariadas a partir de modelos generales lineales como lo es el análisis de varianza o ANOVA.

El diseño cruzado consta de secuencias que describen el orden en que las formulaciones son administradas a los sujetos en los periodos. Los sujetos se asignan al azar a las secuencias y también al azar se asignan las formulaciones a los periodos. Estos deben estar separados por tiempos de lavado adecuados (entre cinco o siete tiempo de vidas medias del fármaco) para que todo el principio activo se elimine del organismo de los sujetos.

Las ventajas de este tipo de diseños son:

- Cada sujeto es su propio control, lo que permite comparar las dos formulaciones en estudio en el mismo sujeto.
- Cuando se comparan ambas formulaciones se puede eliminar la variabilidad interindividual, ya que los mismos sujetos han recibido las dos formulaciones en estudio.
- Si se asigna aleatoriamente a cada sujeto a recibir una de las dos secuencias de administración de las formulaciones se pueden estimar sin sesgos las diferencias o cocientes entre ambas formulaciones.

– Desde un punto de vista práctico se necesitan menos sujetos en el estudio de los que se requerirían en un estudio en paralelo con la misma potencia.

El diseño cruzado más frecuentemente utilizado es el de dos periodos y dos secuencias (2x2) (véase Tabla 39.1). En este caso el modelo estadístico aditivo tiene esa forma:

$$Y_{ijkl} = \mu + S_i + I_{j(i)} + F_k + P_l + C_k + \varepsilon_{ijkl}$$

Donde:

Y_{ijkl}: observación (concentración máxima, ABC) para el sujeto j en la secuencia i, con la formulación k en el periodo l.

μ: media general.

S_i: efecto de la secuencia.

$I_{j(i)}$: efecto del sujeto j en la secuencia i.

F_k: efecto de la formulación k.

P_l: efecto del periodo l.

C_k: efecto de arrastre (*carry-over*) de la formulación k.

ε_{ijkl}: error al azar, para el que se asume una distribución $N(0, \sigma_e^2)$.

Los parámetros farmacocinéticos ABC y concentración máxima, obtenidos a partir de la curva de concentración plasmática en función del tiempo se someten a un ANOVA en el cual la varianza se divide en componentes debido a sujetos, periodos y tratamientos. Considerando los ensayos clásicos de contraste de hipótesis, en un estudio de bioequivalencia la hipótesis nula seria H_0: $\mu_P = \mu_R$ (es decir, igualdad de los valores promedios del parámetro considerado y los productos son bioequivalentes), donde μ_P y μ_R representan las biodisponibilidades promedios esperadas de las formulaciones de prueba y referencia, respectivamente. Por lo tanto, la hipótesis alternativa es H_1: $\mu_P \neq \mu_R$ (es decir, los productos son bioinequivalentes).

En estos estudios la hipótesis nula de igualdad tiene poca relevancia, ya que el resultado obtenido siempre es diferente, debido a que las cantidades promedio del principio activo absorbido desde dos formulaciones diferentes o provenientes de dos lotes diferentes de la misma formulación nunca son idénticos. Pueden ser casi iguales, pero no idénticos. Asimismo, si el estudio se ejecuta bajo condiciones estrictamente controladas (lo que resulta en una suma de cuadrados medio del error pequeño en el ANOVA) y si el número de sujetos es lo suficientemente grande, no importa cuán pequeña sea la diferencia entre las formulaciones, siempre se detecta como significativo. De esta forma, encontrar diferencias se convierte simplemente en una función del tamaño de la muestra y dado que la magnitud probable de la diferencia es el factor crítico, esto da lugar a dos posibilidades (Zapater y Horga, 1999):

– El hecho de que no se detecten diferencias estadísticamente significativas no implica necesariamente similitud entre las formulaciones (bioequivalencia) ya que una alta variabilidad de los resultados obtenidos puede ser la causa de que no se pongan de manifiesto diferencias importantes entre las formulaciones y ser clínicamente relevante.
– El hecho de que se demuestren diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones no necesariamente implica que estas diferencias posean relevancia clínica, puede existir diferencias estadísticamente significativas, pero cuantitativamente muy poco importante.

La Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos en 1977 exigió que el análisis de equivalencia tuviese al menos un poder del 80 % para detectar una diferencia del 20 % entre μ_P y μ_R, surgiendo de esta forma la regla del 80/20, donde el 20 % se eligió arbitrariamente para representar la diferencia mínima que podría considerarse clínicamente significativa. Por consiguiente, en este análisis la hipótesis nula de igualdad de las formulaciones era incorrecto y lo que se necesitaba no era una prueba para evaluar si las dos formulaciones eran idénticas, sino un cierto grado de seguridad de que la cantidad promedio del principio activo absorbido desde la formulación de prueba era cercano a la cantidad promedio absorbido desde la formulación de referencia. La prueba de hipótesis, por lo tanto, necesitaba ser reformulada (Rani y Pargal, 2004).

Hay otros argumentos que favorecieron un enfoque alternativo del ANOVA para la determinación de bioequivalencia fue la magnitud del llamado riesgo del fabricante frente al riesgo del consumidor. Desde el punto de vista regulatorio lo que preocupa y tiene sentido es que las autoridades controlen el riesgo del consumidor y dejen que la compañía farmacéutica decida la cuantía del riesgo que está dispuesta a aceptar.

Además, la guía de la Agencia de Alimentos y Medicamentos que regula el análisis estadístico de biodisponibilidad y bioequivalencia plantea que "los productos cuya velocidad y magnitud de la absorción difieren en un 20 % o menos son generalmente bioequivalentes" (FDA, 2001). Esto implica que en el caso de estudios de bioequivalencia, el interés no está en probar la hipótesis nula de igualdad sino en evaluar la diferencia entre dos tratamientos. La bioequivalencia se concluye si esta diferencia está dentro del 20 % de la media de referencia.

Para superar estos problemas el análisis de la bioequivalencia se abordó de dos maneras diferentes: un enfoque fue la prueba de la hipótesis y otro fue la estimación, es decir, el enfoque de intervalo de confianza.

Prueba de hipótesis

En un análisis de contraste de hipótesis se requiere que la hipótesis que se desea probar se defina como la

hipótesis alternativa (H_1), se rechaza la hipótesis nula (H_0) en favor de la hipótesis alternativa si la evidencia es suficientemente grande en contra de la hipótesis nula. Hauck y Anderson (1984), formularon un ensayo de hipótesis que es mucho más coherente con el objetivo de los estudios de bioequivalencia definiendo este intervalo de hipótesis:

$$H_0: [\mu_P/\mu_R] \leq \theta_1 \text{ o } H_0: [\mu_P/\mu_R] \geq \theta_2$$

$$\leftrightarrow H_0: \text{los productos son bioinequivalentes}$$

vs.

$$H_1: \theta_1 < \mu_P/\mu_R < \theta_2$$

$$\leftrightarrow H_1: \text{los productos son bioequivalentes}$$

Donde:

θ_1 y θ_2 ($0 < \theta_1 < 1 < \theta_2$) representan los limites inferior y superior del rango de bioequivalencia, es decir $\theta_1 = 0{,}80$ y $\theta_2 = 1{,}20$.

Si se transforman logarítmicamente los datos, $\theta_2 = 1{,}25$. Con este procedimiento se demostró que si los grados de libertad son pequeños, el verdadero nivel de significación es siempre mayor que el nivel nominal $\alpha = 0{,}05$, es decir, el riesgo del consumidor (paciente) es mayor del 5 %, por lo que no satisface totalmente el objetivo de garantizar productos seguros y eficaces.

En 1987, Schuirmann propuso el procedimiento de dos pruebas "t" de un solo lado (*two one-side test problems*) para la bioequivalencia. Consiste en descomponer las hipótesis de intervalo H_0 en dos conjuntos de hipótesis unilaterales o de una sola cola y aplicar dos pruebas "t" separadas de esta manera:

$$H_{01}: \mu_P/\mu_R \leq \theta_1 \text{ y } H_{02}: \mu_P/\mu_R \geq \theta_2$$

$$H_{11}: \mu_P/\mu_R > \theta_1 \; H_{12}: \mu_P/\mu_R < \theta_2$$

El sustento teórico de este método es similar al de Hauck y Anderson. El procedimiento consiste en rechazar las hipótesis nulas (H_{01} y H_{02}) de bioinequivalencia y, por consiguiente, aceptar la alternativa y concluir la bioequivalencia sí y solo sí ambas hipótesis nulas H_{01} y H_{02} son rechazadas al nivel de significación de hipótesis nulas $\alpha = 0{,}05$. En la práctica lo que se hace es calcular t_{inf} y t_{sup}, y solo si ambos resultan mayor o igual de $t_{(\alpha;\, N-2)}$ se rechazan ambas hipótesis nulas y los productos de prueba (P) y referencia (R) se declaran bioequivalencia al aceptar la hipótesis alternativa.

Enfoque del intervalo de confianza

Debido a las dificultades en los análisis clásicos de contraste de hipótesis, Westlake (1972), Metzler (1974) y Kirkwood (1981) propusieron la construcción de un intervalo de confianza ($1 - \alpha$), donde α es típicamente 0,05. Utilizando el estadígrafo "t" se determina un intervalo de confianza del 95 % simétrico alrededor del cociente (o la diferencia) de media poblacional de los parámetros de biodisponibilidad (ABC o Cmáx) de las formulaciones de prueba y referencia (μ_P/μ_R). Si el intervalo de confianza está comprendido dentro del intervalo de bioequivalencia ($\theta_1 < \mu_P/\mu_R < \theta_2$), la formulación de prueba puede considerarse bioequivalente a la de referencia. Para el cálculo del intervalo de confianza se utiliza la varianza residual derivada del ANOVA, el estadígrafo "t" para los grados de libertad de la varianza residual y un valor de $\alpha = 0{,}05$.

En 1981 se propuso calcular un intervalo de confianza del 90 % ($1 - 2\alpha$) en lugar del intervalo de confianza del 95 % (Westlake 1981). La inclusión del intervalo de confianza del 90 % en el rango de bioequivalencia resulta ser similar al rechazo de ambas hipótesis nulas del método de los dos ensayos de hipótesis unilaterales, a un nivel de $\alpha = 0{,}05$, descrito por Schuirmann en 1987, por lo que ambos enfoques generalmente se adoptan.

Transformación logarítmica de parámetros de bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia calculan y comparan estadísticamente el ABC, la Cmáx y el Tmáx de las formulaciones de prueba y referencia. En el caso del ABC y la Cmáx se recomienda transformarlos logarítmicamente antes de proceder al análisis estadístico para establecer el criterio de bioequivalencia o no. Esta recomendación se basa en tres aspectos fundamentales:

- Justificación clínica: la comparación primaria de interés en un estudio de bioequivalencia es el cociente en lugar de la diferencia entre los valores promedios de los parámetros de las formulaciones de prueba y de referencia. Esto se logra estadísticamente mediante el uso de la transformación logarítmica.
- Justificación farmacocinética: en el diseño cruzado la suposición habitual es que la observación es una función de los efectos aditivos debidos al sujeto, el periodo y el tratamiento. Pero las ecuaciones farmacocinéticas son de carácter multiplicativo, por ejemplo, ABC = aclaramiento^{-1}* f *dosis, donde $0 < f < 1$ denota la fracción absorbida. El término multiplicativo "aclaramiento" puede considerarse como una función del sujeto. En consecuencia, Westlake sostuvo que el efecto del sujeto no es aditivo si los datos se analizan en la escala de medición original. Emplear logaritmos transforma esta ecuación farmacocinética en la ecuación de un modelo aditivo: ln ABC = –ln CL + ln f + ln dosis, donde ln denota el logaritmo natural. Argumentos similares se dan para Cmáx. La transformación logarítmica de los datos de Cmáx resultan en el tratamiento aditivo del volumen de distribución (Vd).

– Justificación estadística: muchos datos y variables de carácter biológicos se corresponden más estrechamente con una distribución logarítmico-normal. El ABC y Cmáx tienden a ser sesgadas y sus variaciones aumentan con los promedios. La transformación logarítmica hace que las variaciones sean independientes de la media y la distribución de frecuencia se hace más simétrica.

Para el Tmáx se plantea un problema algo diferente. Lo que hace diferente a Tmáx es que se trata de una variable discontinua, por lo que no es adecuado realizar un análisis paramétrico como el ANOVA, así como el hecho de que se mide con un error que depende de los tiempos de muestreo del estudio. En este caso se suele utilizar una prueba no paramétrica como la prueba de Wilcoxon para calcular el intervalo de confianza del 90 % (Hauschke *et al.*, 1992; Steinijans *et al.*, 1992). La evaluación estadística del Tmáx solo tiene sentido como criterio principal de bioequivalencia cuando una velocidad de liberación y disolución del principio activo más o menos rápida se relaciona con un efecto clínico relevante.

Rango de bioequivalencia

Para que dos formulaciones puedan ser consideradas como bioequivalentes no solo se requiere que no existan diferencias estadísticamente significativas entre sus parámetros farmacocinéticos, sino que, además, la magnitud de estas diferencias no exceda los límites del intervalo de confianza de aceptabilidad de estas diferencias. Por esto se requiere que el intervalo de confianza del 90 % para la diferencia entre las medias de las dos formulaciones (ABC y Cmáx) no sea ni superior ni inferior a ±20 % para el cociente entre los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones, esto es, que esté comprendido entre el 80 % y el 120 %, cuando los datos del estudio se analizan en la escala original.

Cuando los datos de ABC y Cmáx se transforman logarítmicamente se recomienda usar el rango de 80 % a 125 % para el intervalo de confianza del 90 % calculado para el cociente entre las medias de las dos formulaciones como criterio de bioequivalencia. Empleando el rango de 80 % a 125 % la media de este cociente tiene una ventaja sobre el criterio del 80 % a 120 %, ya que al realizar el análisis con los datos transformados logarítmicamente, la probabilidad de concluir la bioequivalencia es máxima si este cociente es de hecho 1, es decir, de igualdad exacta. Para el análisis de los datos transformados logarítmicamente con un criterio de 80 % a 120 %, la probabilidad máxima de concluir la equivalencia ocurre cuando el cociente de la media de los productos es aproximadamente 0,98. Además, en contraste con el rango 0,80 a 1,20, el rango 0,80 a 1,25 es una simetría multiplicativa en el sentido de que $1,25 = (0,80)^{-1}$. En consecuencia, las autoridades prefieren el criterio de bioequivalencia de 80 % a 125 % para un intervalo de confianza del 90 %.

Para la Cmáx se sugiere que en algunos casos el rango o intervalo de bioequivalencia puede ser más amplio proponiéndose un intervalo comprendido entre 0,7 y 1,43 para el intervalo de confianza del 90 % calculado para el cociente entre los valores medios de Cmáx de las dos formulaciones donde $(0,7)^{-1} = 1,43$ (CPMP, EMEA, 1998). Esta recomendación se basa en el hecho de que el valor de Cmáx es un valor de concentración único, extremo, el cual generalmente presenta una variación mayor en comparación con parámetros integrados como lo es el ABC (Schulz y Steinijans, 1992). Respecto a la Cmáx, la Agencia de Alimentos y Medicamentos mantiene el rango de 0,8 a 1,25 para el intervalo de confianza del 90 % del cociente (para datos transformados logarítmicamente).

En general, la elección del rango de bioequivalencia más apropiado debe hacerse a partir de criterios clínicos, por ejemplo, si se trata de un medicamento con un rango terapéutico estrecho es posible que se deban considerar límites más estrictos tales como 0,9 a 1,11 para el ABC y 0,8 a 1,25 para Cmáx.

Respecto al Tmáx, la regla del ±20 % tiene poco significado (Westlake, 1988), particularmente cuando se trata de formulaciones de liberación controlada o modificada (Steinijans *et al.*, 1987). No se justifica la transformación logarítmica de los datos de Tmáx previo al análisis. Asumiendo una distribución normal y un modelo aditivo, es más conveniente el cálculo de un intervalo de confianza del 90 % empleando una prueba no paramétrica como el de Mann-Whitney-Wilcoxon para la diferencia de las medias esperadas para la formulación de prueba y referencia (Hauschke *et al.*, 1992). Esto significa que para el Tmáx se debe emplear los datos sin transformar y que el rango de bioequivalencia debe expresarse en términos de absoluta diferencia en vez de proporcionalidad. Aunque este procedimiento es adecuado para formulaciones de liberación modificada no es recomendable para este tipo de formulaciones, las que con frecuencia presentan un tiempo de latencia en su proceso de absorción o la ocurrencia de múltiples picos de concentración tras su administración.

Criterios de bioequivalencia

– ABC: el intervalo de confianza del 90 % de este parámetro, debe estar dentro de un intervalo de bioequivalencia de 0,80 a 1,25. En caso de fármacos con estrecho margen terapéutico, es necesario estrechar dicho rango. En otro caso puede darse por válido un intervalo de

aceptación mayor, siempre que sea aceptable desde el punto de vista clínico.

– Concentración máxima (Cmáx): este parámetro es más variable que el cociente ABC y puede ser necesario un intervalo de aceptación más amplio, por ejemplo, 0,75 a 1,33. Generalmente se considera el intervalo de 0,80 a 1,25. Se justifica el intervalo empleado teniendo en cuenta la seguridad y eficacia de la formulación evaluada. En caso de fármacos con estrecho margen terapéutico es necesario estrechar dicho rango.
– Tiempo máximo (Tmáx): solo tiene sentido la evaluación estadística de tiempo máximo si puede sostenerse desde el punto de vista clínico la necesidad de una liberación o acción rápida o se dan signos de que exista una relación con la aparición de efectos adversos. El intervalo de confianza no paramétrico del 90 % tiene que haber sido determinado por criterios clínicos. Debe considerarse en cada caso la magnitud de la diferencia.

Capítulo 40. Farmacocinética poblacional

Ignacio Hernández González

Actualmente se conoce que la respuesta farmacológica a los medicamentos está condicionada por factores poblacionales que condicionan su variabilidad. Sin la aplicación de los métodos adecuados esa variabilidad no solo no podrá ser explicada, sino que no se podrán dilucidar los factores determinantes en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. Este conjunto de métodos está contenido en lo que se conoce como *enfoque poblacional* y fue concebido por primera vez por Sheiner y colaboradores (Sheiner *et al*., 1977).

El concepto más difundido de lo que significa estudio poblacional fue proporcionado por Aarons y se describe como "el estudio de las fuentes y correlatos de variabilidad en las concentraciones de droga entre los individuos que conforman la población de pacientes que recibe una dosis clínicamente relevante de la droga de interés" (Aarons, 1991). Esta definición está contenida en las regulaciones vigentes (FDA, 1999) dirigidas a los científicos de la industria farmacéutica y académicos interesados en el uso de los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos para el análisis de la seguridad y eficacia de los medicamentos en subgrupos poblacionales.

Los estudios farmacocinéticos poblacionales son de gran importancia en la actualidad por cuanto no solo aportan una valiosa herramienta en el desarrollo de fármacos, sino que también desempeñan una función preponderante en el cuidado del paciente al permitir trazar estrategias de dosificación según sus características. Precisamente, en este último caso es que radica el propósito de la farmacocinética poblacional (Ette y Williams, 2004) al proporcionar lineamientos cuantitativos y semicuantitativos para la individualización y optimización de la dosis al mismo tiempo que proporciona el medio para estudiar los factores involucrados en la variabilidad de la respuesta farmacológica dentro de los que se encuentran:

- Aspectos demográficos: sexo, edad, raza y masa corporal.
- Factores ambientales: tabaquismo, dieta y exposición a contaminantes ambientales.
- Factores genéticos: polimorfismo enzimático.
- Estado fisiopatológico: embarazo e insuficiencia renal o hepática.
- Otros factores: interacciones medicamentosas.

Los estudios poblacionales pueden comprender estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos separadamente, aunque también pueden combinarse para formar estudios multirrespuesta farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Se han descrito diferentes procedimientos para el abordaje de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, todos están condicionados por el diseño aplicado a la toma de muestras para análisis de las concentraciones del fármaco. Desde el punto de vista del diseño experimental se pueden definir los diseños extensivos cuando se toman muestras en todos los pacientes en todos los puntos experimentales y los diseños de datos escasos cuando no se toman todas las muestras a todos los pacientes en todos los puntos experimentales. Este último tipo de diseño se utiliza cuando por razones éticas o prácticas no se pueden realizar muestreos extensivos y da como resultado perfiles de concentración individuales incompletos. Las diferencias entre estas dos variantes de muestreos se han descrito desde hace varios años (Sheiner y Beal, 1981).

Los métodos de análisis más utilizados se encuentran bien referenciados en diversas publicaciones, por lo que solo se abordan conceptualmente.

Método tradicional de dos pasos

Es el más utilizado cuando se realizan muestreos extensivos. Primeramente se procesa cada perfil individual de concentraciones, ya sea mediante análisis compartimental o no compartimental, para el estimado de los parámetros farmacocinéticos y posteriormente se determina su valor central y dispersión utilizando procedimientos estadísticos convencionales paramétricos o no paramétricos. Esta forma de proceder es lo que le da el nombre de *método en dos pasos*. Es el método de análisis más utilizado, se ajusta a la mayoría de las situaciones y cuenta con un arsenal importante de herramientas informáticas para ello, pero también muy fácil de implementar en herramientas propias. No obstante, se le atribuye un inconveniente desde el punto de vista estadístico, se promedian parámetros descriptivos imprecisos y no variables medidas, los valores medios determinados representan a esa muestra de pacientes y puede resultar diferente a la de la población, por lo que su dispersión no representa precisamente la variabilidad interindividual (Wright, 1998).

En poblaciones especiales de pacientes pediátricos, geriátricos y oncológicos, cuando no se puede someter a los pacientes a muestreos extensivos no se puede aplicar el método de dos pasos, por lo que se hace necesario acudir a otros procedimientos. Uno de esos procedimientos es muy sencillo y se conoce como *promediado simple de datos*. Se basa en promediar los valores de concentración en cada punto experimental y tratarlo como un único perfil de concentraciones. Este método tiene alguna utilidad solo como *screening,* no respeta la estructura de los datos por lo que no aporta ningún criterio acerca de la variabilidad interindividual o intraindividual (Sheiner y Beal, 1980).

Actualmente, aunque se encuentran referenciados en algunas regulaciones (FDA, 1999) el método tradicional en dos pasos y los promediados simples de datos no tienen ninguna aplicación en estudios poblacionales.

Remuestra mediante *bootstraping*

También se emplea en situaciones de datos escasos. Los métodos de remuestra asumen que los valores de los datos varían aleatoriamente y esa aleatoriedad es la fuente de variación o incertidumbre de los parámetros. Mediante *boostraping* se crea un conjunto de datos de igual tamaño al original mediante remuestras aleatorias de los datos originales. De esta forma se ofrece la posibilidad de estimar los errores estándar y los intervalos de confianza, lo que no se alcanza con el promediado simple de datos.

Existen varias formas de realizar el remuestreo. En ensayos clínicos fase I donde no se pueden aplicar diseños de muestras destructivas, se utiliza la remuestra con remplazo y el resultado es la obtención de un nuevo conjunto de datos con la misma estructura.

El método es básicamente como sigue:

1. Remuestrear con remplazo a un valor de concentración en cada punto de tiempo, se denota $C^*_{b1}(t_k)$, al tiempo t_k desde k = 1 hasta K y a partir del vector de concentraciones $\{C_1(t_k), C_2(t_k \ldots C_{ntk}(t_k))\}$ y conservar el número K de concentraciones $C^*_{b1}(t_k)$, k = 1,..., K.
2. Construir un seudoperfil de la forma $\{C^*_{b1}(t_1), C^*_{b1}(t_2),..., C^*_{b1}(t_{k-1}), C^*_{b1}(t_k)\} = C^*_{b1}$.
3. Repetir los pasos 1 y 2, b1 veces.
4. Calcular la función de interés con cada seudoperfil.

Según Efron y Tibshirani b1 puede tomar un valor de hasta 200, aunque para un mejor resultado estadístico puede tomar valores de hasta 2000 (Efron y Tibshirani, 1986).

Cada seudoperfil puede ser sometido tanto al análisis no compartimental como compartimental.

En analogía al promediado simple de datos también se pueden promediar cada nuevo *set* de datos por punto de tiempo. Ambas variantes son particularmente útiles en el estimado de las áreas bajo la curva debido a que los seudoperfiles pueden ser integrados mediante el método de los trapecios, lo que no permite el diseño de datos escasos por no existir perfiles de concentraciones completos en cada paciente. Este método se llama precisamente *bootstrap* basado en seudoperfiles abreviado como PpbB. (Mager y Goller, 1998).

En la Tabla 40.1 se muestra un ejemplo de cómo se realiza un remuestreo con remplazo.

Una aplicación que se le da al remuestreo es la obtención de nuevos *sets* de datos para ser utilizados en la validación de modelos.

Tabla 40.1. Ejemplo de remuestreo con remplazo

Muestra	Valores de concentración					Media
	23,2	**33,0**	**35,3**	**16,8**	**24,4**	**26,5**
RM1	23,2	33,0	35,3	33,0	24,4	29,8
RM2	24,4	33,0	35,3	16,8	24,4	26,8
RM3	23,2	35,3	35,3	16,8	24,4	27,0

Para una revisión más amplia de las metodologías aplicadas puede consultarse a Ette y Williams (Ette y Williams, 2004).

Modelos no lineales de efectos mixtos

El propósito de los modelos no lineales de efectos mixtos es estimar el valor medio de los parámetros en la población de pacientes, así como la variabilidad entre ellos. Aplicado a los estudios poblacionales se dirigen a determinar y cuantificar la influencia de las covariables que definen subgrupos poblacionales con diferente nivel de respuesta (Retout *et al*., 2007).

Este método está basado en algoritmos matemáticos capaces de manejar al mismo tiempo las concentraciones del fármaco y la magnitud de la respuesta farmacológica o efecto adverso conjuntamente con la información relativa a las características de la población de pacientes donde se administra, actualmente es la mejor forma de estimar los parámetros del modelo, efecto fijo, conjuntamente con su variabilidad, efecto aleatorio, además de la variabilidad no explicada, error residual. De ahí su denominación como efectos mixtos o NLMEM (*non lineal mixe deffect models*). Su fundamento matemático está muy bien referenciado en varias publicaciones (Owen y Fiedler-Kelly, 2014; Lavielle, 2015) por lo que solo se aborda el aspecto conceptual para que pueda ser entendido por un mayor público y se pueda aplicar si se cuenta con las herramientas informáticas adecuadas para ello.

La representación matemática considera que el modelo estructurado es una función de efectos fijos, los parámetros del modelo y efectos aleatorios representados por la variabilidad de esos parámetros:

$$Y_{ij} = f(t_{ij}; \beta, \eta_i, C_i) + e_{ij}$$

Hay dos componentes fundamentales en el modelo, los datos longitudinales llamados *y* cuya distribución depende del segundo componente, los parámetros individuales ψ con una distribución p_ψ. En el enfoque poblacional, la distribución básica es la distribución conjunta $p_{y,\psi}$ de los datos y los parámetros individuales (Lavielle, 2015):

$$p(y, \psi) = p(y|\psi)\, p(\psi)$$

A partir de aquí se pueden ir agregando componentes al modelo como, por ejemplo, las covariables, que explicarían las diferencias entre los pacientes que integran la población estudiada.

Actualmente existen diferentes plataformas de cálculo imprescindibles por la complejidad de los algoritmos matemáticos que se utilizan y de los que existen diferentes variantes tales como el FOCE (*First Order Conditional Estimation*) o su variante iterativa FOCEi, implementado en el *software* NONMEN (Icon, Estados Unidos) o el más reciente SAEM (*Stochastic Approximation Expectation–Maximization*) implementado en el *software* MONOLIX (Lixoft, Francia) y nlmixr, plataforma libre sobre código R creado y mantenido por Wenping Wang y al que se le han unido un gran número de autores (Fidler *et al.*, 2018).

La mayoría de estas herramientas están basadas en entornos de programación con códigos específicos o paquetes de herramientas, mientras que MONOLIX cuenta con una interfaz gráfica intuitiva más adecuada para la mayoría de los usuarios con mínimos requerimientos de programación para codificar el modelo si el usuario lo requiere.

Diseños experimentales en estudios farmacocinéticos poblacionales

Dado que el enfoque poblacional basado en NLMEM (*non lineal mixe deffect models*) es capaz de resolver diseños de datos escasos, para una correcta estimación de los parámetros es imprescindible la correcta planificación del diseño experimental.

La calidad de los parámetros estimados es una función directa del diseño experimental aplicado, se deben integrar varios aspectos en este proceso y seguir varios pasos elementales que van desde el planteamiento del problema a resolver, la preparación de los datos, selección del modelo y cómo será aplicado, determinación de los parámetros poblacionales e individuales, determinación de la relación entre las covariables y los parámetros estimados, validación del modelo mediante herramientas gráficas y numéricas de diagnóstico, entre otras, hasta la aplicación del conocimiento adquirido (Ette *et al.*, 2004).

Los aspectos esenciales a tener en cuenta son varios: número de pacientes, número de muestras por cada uno, tiempo de toma de las muestras u observaciones. Un buen balance entre la cantidad de pacientes en cada grupo, así como la distribución de puntos experimentales es la clave para un buen estimado de los parámetros y su variabilidad (Al-Banna *et al.*, 1990; Jonsson *et al.*, 1996).

Se han descrito varios procedimientos estadísticos para ayudar en la elaboración del diseño óptimo (Ogungbenro *et al.*, 2009), sin embargo, la información previa disponible no siempre es utilizada con rigor, cuando se tienen en cuenta apropiadamente los ensayos clínicos pueden ser diseñados a través de la simulación de probables escenarios, conocido como enfoque basado en modelo (*model-based approach*). La idea es diseñar esquemas de muestreo/observaciones que permitan de manera óptima el estimado de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Usualmente el número de pacientes en un ensayo clínico fase I y II es limitado por diversos factores, por lo que en muchos casos es un componente del diseño fijado desde un inicio, en estas condiciones solo se deben fijar entonces los grupos y los intervalos de muestreo. La obra de Ogungbenro y colaboradores contiene un excelente compendio de los métodos de optimización más comunes y su fundamento (Ogungbenro *et al.*, 2009).

No obstante, se puede llegar a diseños adecuados de forma muy empírica siguiendo un enfoque más pragmático, por ejemplo, si se tiene información previa acerca del probable comportamiento del fármaco a evaluar se pueden simular un conjunto de datos. Una forma práctica de distribuir los puntos experimentales es organizar los pacientes en grupos y escalonar los puntos de muestreo de forma que se solapen entre grupos (Hernández González, 2014) (Tabla 40.2).

Este es solo como ejemplo hipotético y no debe aplicarse tal cual, cada caso debe ser evaluado de acuerdo al comportamiento esperado del fármaco en estudio y aplica-

Tabla 40.2. Distribución y escalonamiento de los puntos de muestreo

Grupo	No.	Tiempos de muestreo						
		5 min	30 min	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h
1	1 al 5	X		X		X		X
2	6 al 10	X	X		X		X	
3	11 al 15	X		X		X		X
4	16 al 20	X	X		X		X	
5	21 al 25	X		X		X		X
6	26 al 30	X	X		X		X	

do alguno de los procedimientos mencionados para realizar el ajuste a un modelo específico y determinar el mejor diseño mediante los criterios estadísticos incorporados en las herramientas de análisis. En este ejemplo se comparan diseños con grupos de muestreos no solapados y solapados utilizando el *software* MONOLIX, determinándose que, aunque se puede llegar a una buena solución con los datos no solapados, se incurre en un menor error del estimado cuando se solapan los puntos experimentales. La comparación se basó en la determinación del error estándar relativo y el criterio de Akaike.

Aunque la optimización de los diseños es un enfoque atractivo su utilización es limitada debido a una serie de factores, la más importante es la validez de las asunciones previas, de ahí la importancia del enfoque bayesiano basado en distribuciones estadísticas de los parámetros en lugar de valores individuales y se llega a decir que cuando no hay una necesidad específica de aplicar diseños de datos escasos la aplicación del enfoque optimizador es cuestionable (Ogungbenro *et al*., 2009).

Siempre existe un margen a una especificación errónea del modelo debido a que el modelo "verdadero" es desconocido y no se deben sobrestimar los métodos de optimización computacionales, la vía más pragmática de simulación de ensayos clínicos seguida de la estimación de los parámetros puede ser un adecuado método porque permite estimar tanto los sesgos como la precisión y estas medidas pueden ser comparadas para cada parámetro (Roy y Ette, 2005).

MONOLIX Suite contiene una herramienta, Simulx, diseñada especialmente con este propósito y a la que se puede acceder a través del sitio http://simulx.webpopix.org/mlxr/.

Es incuestionable que el resultado del análisis del diseño depende esencialmente en la información previa de que se disponga, por ello la experiencia del farmacometrista desempeña siempre una función fundamental. Por ejemplo, si se conoce que los péptidos en general tienen un rápido aclaramiento con perfiles de concentración bifásico o trifásico después de la administración endovenosa, es esencial "cargar la mano" hacia los puntos de muestreo iniciales, unas pocas horas, a partir del momento de administración. Por el contrario, las proteínas de elevada masa molecular como los anticuerpos tienen un aclaramiento más lento y por ende se pueden distribuir los puntos de muestreo en intervalos más prolongados. Este enfoque se ha utilizado con éxito en farmacocinética experimental (Hernández González, 2014).

Reporte de un estudio poblacional

Informar acerca de un estudio poblacional puede tener dos enfoques: el enfoque necesario en una publicación en revistas científicas y el enfoque de informe final de un ensayo clínico, aunque en esencia no se difiere mucho en cuanto a contenido, si es importante la diferencia en cuanto al grado de detalle y extensión. Es común y esencial que el personal médico dedicado a la labor asistencial esté involucrado en ensayos clínicos, aunque por la naturaleza de su labor habitual no tenga un entrenamiento formal en farmacometría (Jansen *et al*., 2014). De ahí la importancia de la participación de un farmacometrista desde el mismo momento en que se concibe y diseña un ensayo clínico y que será el encargado del análisis estadístico e interpretación de los resultados de conjunto con el equipo de trabajo encabezados por los médicos especialistas. Para una detallada referencia acerca de cómo se debe reportar un estudio poblacional se puede consultar a Jansen y colaboradores (2014), así como las regulaciones vigentes (EMA, 2008), en esencia el plan de análisis o protocolo, debe contener estos aspectos:

- Objetivo del análisis.
- Descripción del estudio de donde se originan los datos.
- La naturaleza de los datos.
- Los métodos para el manejo de los datos y aquellos fuera de rango.
- Aspectos de la modelación, *software*, método de estimación, herramientas de diagnóstico, entre otros.
- Los diferentes modelos que han sido evaluados.
- Las covariables añadidas y su justificación, algoritmos y métodos de construcción del modelo de covariables.
- Criterio de selección del modelo final, función objetivo, bondad de ajuste, significación estadística, variabilidad interindividual y relevancia clínica.
- Los procedimientos para la evaluación y cuantificación del modelo.

Por su parte el informe final debe contar con:

- Resumen.
- Introducción.
- Objetivos.
- Descripción de los datos, sus valores tabulados y todo su procesamiento.
- Métodos como en el plan de análisis, solo que referido al análisis final atendiendo a las decisiones de procedimientos y estadísticas adoptadas.
- Modelo estructural de covariables y de variabilidad.
- Evaluación del modelo, si se realizaron simulaciones deben describirse en detalle.
- Resultados, sin parquedad en cuanto a los detalles necesarios para la correcta interpretación de los mismos. En este caso hay una serie de salidas gráficas imprescindibles, aunque depende de la situación específica.
- Discusión con la interpretación de los datos, comparación con otros estudios y relevancia de los hallazgos realizados.

Las salidas gráficas imprescindibles son las de diagnóstico del modelo y las que visualizan los resultados de manera evidente y como soporte a la discusión en el texto (Fig. 40.1).

En la fila superior se encuentran las gráficas de correlación entre los datos observados y los valores predichos por el modelo. En la fila inferior se encuentran las gráficas de diagnóstico denominadas comprobación visual de la predicción (*visual prediction checking*).

Para un mayor detalle en aspectos metodológicos y conceptuales se debe revisar otras fuentes disponibles (Lavielle, 2015).

Aún con el avance alcanzado es aconsejable que todo investigador se mantenga siempre actualizado a través de las publicaciones más recientes y las experiencias de otros autores (Byon *et al.*, 2013) porque lo que se conoce actualmente como farmacometría es una ciencia que ha evolucionado muy rápidamente y seguirá por este camino (Karlsson y Mentré, 2013).

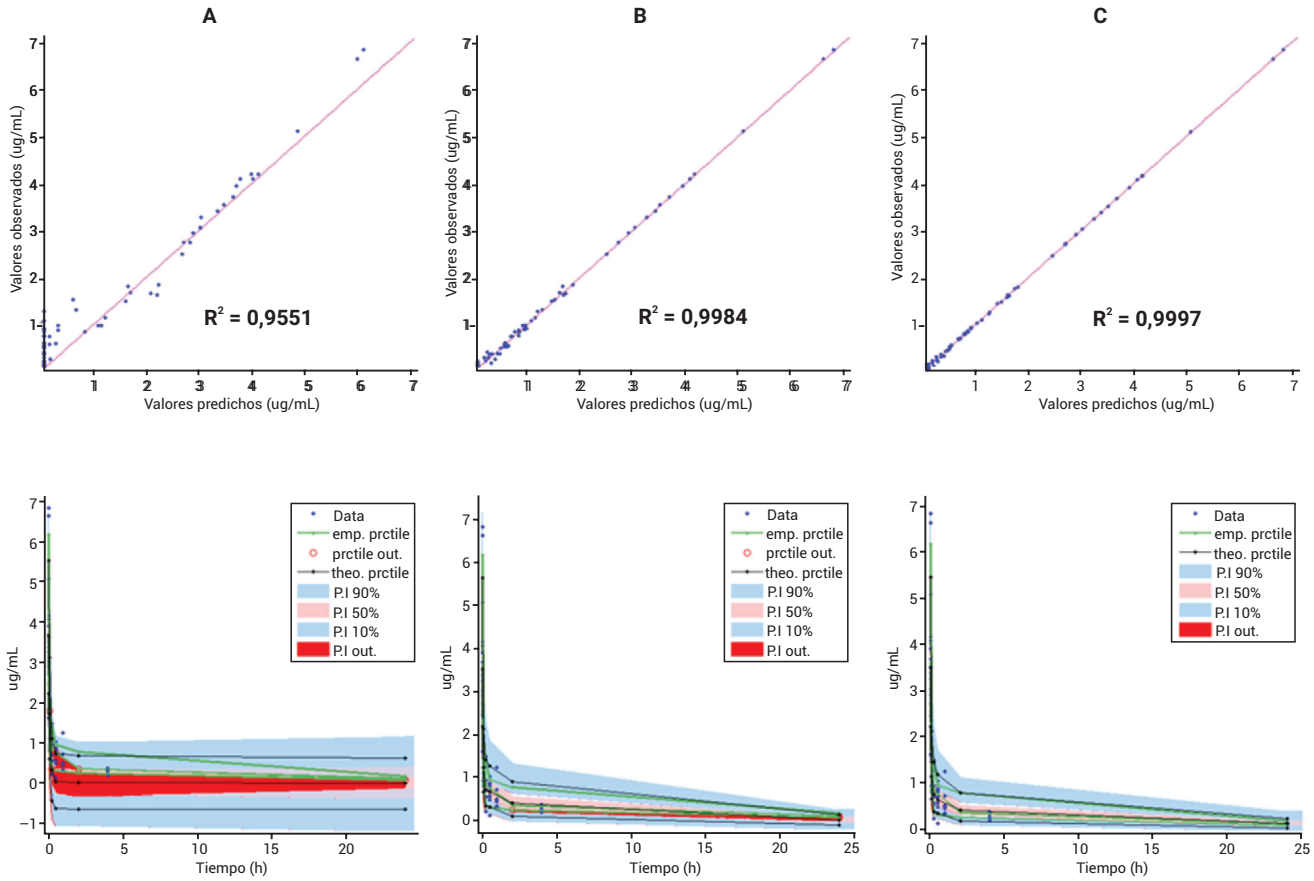


Fig. 40.1. Ejemplos de gráficas de selección y diagnóstico del modelo de mejor ajuste en el caso de ajuste de un *set* de datos farmacocinéticos a tres modelos diferentes, A, B y C.

Bibliografía

Aarons, L. (1991). Population Pharmacokinetics: Theory and Practice. *Br J Clin Pharmacol,* 32, 669-670.

Abad Santos, F., Martínez Sancho, E. y Gálvez Múgica, M. A. (2001). Estudios de bioequivalencia: análisis y aspectos metodológicos. En: García, G. A., Gandía, L. (Ed.). *El Ensayo Clínico en España*. Madrid: Farmaindustria, pp. 69-80.

Al-Banna, M. K., Kelman, A. W. and Whiting, B. (1990). Experimental design and efficient parameter estimation in population pharmacokinetics. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics,* 18, 347-360.

ANMAT (2006). Disposición No. 5040/06. Régimen de buenas prácticas para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-5040-2006-119563

Ascione, F. J., Kirking, D. M., Gaither, C. A. and Welage, L. S. (2000). Historical overview of generic medication policy. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 41(4), 567-77.

Azanza J. R., Sadaba, B., Manubens, A. y Quetglas, E. (2008). Consideraciones farmacológicas sobre medicamentos genéricos. Relevancia del concepto de bioequivalencia en fármacos antiepilépticos. *Neurol Supl*, 4(1), 2-10.

Bertram, G. K. (2017). *Basic and Clinical Pharmacology*. 14th Edition. New York: Kindle McGraw-Hill Education/Medical.

Blume, H. H. and Midha, K. K. (1993). Bio-international 92, conference on bioavailability, bioequivalence, and pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 82(11), 1186-1189.

Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R. and Knollmann, B. C. (2017). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th Edition. New York: McGraw-Hill Education/Medical.

Byon, W. *et al.* (2013). Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol,* 2, 51.

Carrillo Norte, J. (2012). Medicamentos genéricos: contener el gasto farmacéutico, pero con garantías de calidad. *Rev ROL Enf*, 35(2), 90-99.

CECMED (2007). Regulación No. 18/07 "Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia".

Chow, S. C. and Liu, J. P. (2009). *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Boca Raton: CRC Press.

Chow, S. C. and Wang, H. (2001). On sample size calculation in bioequivalence trials. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 28(2), 155-169.

CPMP (1998). Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Note for guidance: Investigation of bioavailability and bioequivalence.

Dale, P. C. and Barbara, M. D. (2005). Bioequivalence and Drug Product Assessment, in Vivo. En: Swarbrick, J. (Ed.). *Generic Drug Product Development Solid Oral Dosage Forms*. New York: Marcel Dekker, Inc, pp. 227-255.

Davit, B., Braddy, A. C., Conner, D. P. and Yu, L. X. (2013). International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences. The AAPS *Journal*, 15(4), 974-990.

Diletti, E., Hauschke, D. and Stinijans, V. W. (1992). Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Intern J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 30(Suppl No. 1), S51-S58.

Diletti, E., Hauschke, D. and Stinijans, V. W. (1992). Sample size determination: extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.7 to 1.43. *Intern J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 30(Suppl No. 1), S59-S62.

Diliberti C. (2004). Why bioequivalence of highly variable drugs is an issue. Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences Meeting Transcript.

Efron, B. and Tibshirani, R. (1986). Aplicación del método bootstrap para la estimación. *Stat Sci*, 1, 5-77.

EMA/CHMP (2006). Questions and Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline. EMEA/CHMP/EWP/4.326/2006.

EMEA (2001). Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. *Official Journal of the European Communities*, 311, 67-128.

EMEA/CPMP (2001). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98.

Ette, E. I. and Williams, P. J. (2004). Population Pharmacokinetic II: Estimation Methods. *Ann Pharmacother,* 38, 1907-1915.

Ette, E. I. and Williams, P. J. (2004). Population Pharmacokinetics. I: Background, Concepts, and Models. *Ann Pharmcother,* 38, 1702-1706.

Ette, E. I., Williams, P. J. and Lane, J. R. (2004). Population Pharmacokinetic. III: Design, Analysis, and Application of Population Pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother,* 38, 2136-2144.

EXENTA (2005). Resolución No. 727/05. Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile. Unidad de Asuntos Farmacéuticos. Ministerio de Salud Pública

Fagiolino, P., Eiraldi, R. y Vázquez, M. (2005). Intercambiabilidad de medicamentos. Bioequivalencia y equivalencia terapéutica. *Acta Farm Bonaerense*, 24(2), 179-189.

FDA (1977). Division of Biopharmaceutics.Bioavailability protocol guidelines for ANDA and NDA Submission.

FDA (1999). Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. s.l.: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research.

FDA (2004). Food & Drug Administration - Savings From Generic Drugs Purchased at Retail Pharmacies.

FDA (2010). Food & Drug Administration, Generic Drugs: Questions and Answers.

FDA/CDER (2001). Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence.

FDA/CDER (2003). Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products. General Considerations.

Fluehler, H., Grieve, A. P., Mandallaz, D., Mau, J. and Moser, H. A. (1983). Bayesian approach to bioequivalence assessment: an example. *J Pharm Sci*, 72(10), 1178-1181.

Fluehler, H., Hirtz, J. and Moser, H. A. (1981). An aid to decision-making in bioequivalence assessment. *J Pharmacokinet Biopharm*, 9 (2), 235-243.

Gibaldi, M. y Perrier, D. (1982). Biodisponibilidad. En: Pla Delfina, J. M. y Dalmau Moreno, J. (Eds.). *Farmacocinética*. Barcelona: Editorial Reverte, S.A., pp. 133-178.

Haidar, S. H., Davit, B., Chen, M. L., Conner, D., Lee, L., Li, Q. H. *et al.* (2008). Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharmaceutical Research*, 25(1), 237-241.

Hauck W., Parekh A., Lesko L., Chen M. and Williams R. (2001). Limits of 80 %-125 % for AUC and 70 %143 % for Cmax. What is the impact on bioequivalence studies? *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 39(8), 350-355.

Hauck, W. W. and Anderson, S. (1984). A new statistical procedure for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials. *J Pharmacokinet Biopharm*, 12 (1), 83-91.

Hauschke D. (2002). Letter to the Editor: A Note on Sample Size Calculation in Bioequivalence Trials. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 29(1), 89-94.

Hauschke, D., Steinijans, V. W. and Diletti, E. (1992). A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 30(Suppl 1), S37-S43.

Hernández González, I. (2006). Investigaciones no clínicas en el Centro de Isótopos en función de la industria biotecnológica y farmacéutica. *Nucleus,* 52, 35-40.

Hernández González, I. (2014). *Imaging procedures help compartmental analysis using nonlinear mixed effect models. Application in the field of non-clinical research.* Alicante, España: Population Approach Group in Europe.

INVIMA (2015). Guía de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) de productos farmacéuticos. MINSALUD.

Jansen, K. M., McLeay, S. C., Barras, M. A. and Green, B. (2014). Reporting a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study: A journal´s perspective. *Clin Pharmacokinet,* 53, 111-122.

Jonsson, E. N., Wade, J. R. and Karlsson, M. O. (1996). Comparison of some practical sampling strategies for population pharmacokinetic studies. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics,* 24, 245-263.

Karlsson, M. O. and Mentré, F. (2013). Best practices in population modeling should always be evolving. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol,* 2, e52.

Kirkwood, T.B.L., 1981. Bioequivalence testing. A need to rethink. *Biometrics*, 37, 589-591.

Lavielle, M. (2015). *Mixed Effects Models for the Population Approach. Models, Tasks, Methods and Tools.* Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group, LLC.

Lindenbaum, J., Mellow, M. H., Blackstone, M. O. and Butler, Jr V. P. (1971). Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *New England Journal of Medicine*, 285(24), 1344-1347.

López-Muñoz, F. y González C. Á. (2007). *Historia de la Psicofarmacología*. Editorial Médica Panamericana.

Mager, H. and Goller, G. (1998). Resampling Methods in Sparse Sampling Situations in Preclinical. *J Pharm Sci,* 87(3), 372-378.

Metzler, C.M. 1974. Bioavailability: A problem in bioequivalence. *Biometrics*, 30, 309-317.

Midha, K., Rawson, M. and Hubbard, J. (2005). The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 43(10).

Montpart, E. y Martín, M. P. (2001). Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. *OFFARM*, 21(1).

Moreno Arza, M. I. (2016). Optimización y mejora en la evaluación y análisis de los estudios de bioequivalencia. (Tesis doctoral inédita). Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Moreno Arza, M. I. (2016). Optimización y mejora en la evaluación y análisis de los estudios de bioequivalencia. (Tesis doctoral inédita). Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Ogungbenro, K., Dokoumetzidis, A. and Aarons, L. (2009). Application of optimal design methodologies in clinical pharmacology experiments. *Pharmaceut Statist,* 8, 239-254.

OMS (2006). Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. 40th Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series No. 937: 347-390.

Orta Hernández, S. D. y González, C. (2005). Evaluación de la aplicación de los requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Actualización. Info Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. *Anuario Científico*, 3(Parte 2. Suplemento Especial).

Owen, J. and Fiedler-Kelly, J. (2014). *Introduction to Population Pharmacokinetic /Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models.* New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

Patterson, S. and Jones, B., (2006). History and Regulation of Bioequivalence. En: Keiding, N., Morgan, B. Speed, T. and van der Heijden, P. (Eds). *Bioequivalence and statistics in clinical pharmacology*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC Taylor & Francis Group, pp. 17-36.

Ramirez E., Guerra P., Laosa O., Duque B., Tabares B., Lei S. *et al.* (2008). The importance of sample size, log-mean ratios, and intrasubjectvariability in the acceptance criteria of 108 bioequivalence studies. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(8), 783-793.

Rani, S. and Pargal, A. (2004). Bioequivalence: An overview of statistical concepts. *Indian J Pharmacol*, 36(4), 209-216.

Retout, S., Comets, E., Samson, A. and Mentré, F. (2007). Design in nonlinear mixed effects models: Optimization using the Fedorov-Wynn algorithm and power of the Wald test for binary covariates. *Statist Med,* 26, 5162-5179.

Rodda, B. E. and Davis, R. L. (1980). Determining the probability of an important difference in bioavailability. *Clin Pharmacol Ther*, 28(2), 247-252.

Roy, A. and Ette, E. I. (2005). A pragmatic approach to the design of population pharmacokinetic studies. *The AAPS Journal,* 7, E408-E420.

Sabatini, S., Ferguson, R. M., Helderman, J. H., Hull, A. R., Kirkpatrick, B. S. and Barr, W. H. (1999). Drug sustitution in trasplantation: a national kidney foudation white paper. *American Journal of Kidney Diseases*, 33, 389-397.

Sarfaraz, K. N. (2007). Statistical Evaluation of Bioequivalence Data. En: Swarbrick, J. (Ed.). *Handbook of Bioequivalence Testing*. New York: Informa Healthcare, pp. 119-162.

Sauter, R., Steinijans, V. W., Diletti, E., Bohm, A. and Schulz, H. U. (1992). Presentation of results from bioequivalence studies. Intern. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 30(Suppl No.1), S7-S30.

Schoemaker, R. *et al.*, (2016) n.d. nlmixr: an open-source package for pharmacometric modeling in R. *ACop.*

Schuirmann, D. J. (1987). A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm*, 15 (6), 657-680.

Schulz, H. U. and Steinijans, V. W. (1992). Striving for standards in bioequivalence assessment: a reviw.Intern. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 30(Suppl No.1), S1-S6.

Sheiner, L. B. and Beal, S. L. (1980). Evaluation methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokineticdata. *J Pharmacokinet & Biopharm,* 8, 553-571.

Sheiner, L. B. and Beal, S. L. (1981). Estimation of pooled pharmacokinetic parameters describing populations. En: Endrenyi, L. (ed.). *Kinetic data analysis.* New York: Plenum Press, pp. 271-284.

Sheiner, L. B., Rosenberg, B. and Marathe, V. V. (1977). Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routin clinical data. *J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics,* 5, 445-479.

Stahl, E. G. (2009). Política de medicamentos en Estados Unidos de América. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 26(4), 537-543.

Steinijans, V. W. and Diletti, E. (1983). Statistical analysis of bioavailability studies: parametric and nonparametric confidence intervals. *Eur J Clin Pharmacol*, 24 (1), 127-136.

Steinijans, V. W., Sauter, R., Jonkman, J. H. G., Schulz, H. U., Stricker, H. and Blume, H. (1992). Bioequivalence studies: single vs multiple dose. Intern. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 30(Suppl No.1), S31-S36.

Tarnia Reyes, A. *et al.* (2006). Estudio de bioequivalencia: formulaciones genéricas y comerciales de estaduvine, lamiduvine, zidovudine e indinavir en pacientes cubanos infectados con VIH. *Rev Cubana Farm*, 40(2).

Tobar, F. (2008). Economía de los medicamentos genéricos en América Latina, *Rev Panam Salud Pública*, 23(1), 59-67.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2002). *Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies*.

Van Peer, A. (2010). Variability and impact on design of bioequivalence studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 106(3), 146-153.

Verbeeck, R. K., Musuamba, F. T. (2012). The revised EMA guideline for the investigation of bioequivalence for immediate release oral formulations with systemic action. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(3), 376-388.

Vitti, T. G., Banes, D. and Byers, T. E. (1971). Bioavailability of digoxin. *New England Journal of Medicine*, 285(25), 1433-1434.

Wagner, J. G., Christensen, M., Sakmar, E., Blair, D., Yates, J. D., Willis, P. W. *et al.* (1973). Equivalence lack in digoxin plasma levels. *JAMA*, 224(2), 199-204.

Westlake, W. J. (1972). Use of confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials. *J Pharm Sci*, 61(8), 1340-1341.

Westlake, W. J. (1976). Symmetrical confidence intervals for bioequivalence trials. *Biometrics*, 32(4), 741-744.

Westlake, W. J. (1981). Response to Kirkwood TBL: Bioequivalence testing - A need to rethink. *Biometrics*, 37, 589-594.

WHO (2006). Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series 937, 347390. 2006. Geneva, WHO Press. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

Zapater, P. and Horga, J. F. (1999). Bioequivalence and generic drugs. I. Studies of bioequivalence, considering the theoretical basis, design and use. *Rev Neurol*, 29(12), 1235-1246.

SECCIÓN XIV. EVALUACIÓN ECONÓMICA Y ENSAYOS CLÍNICOS

Anai García Fariñas
Coordinador

Capítulo 41. Bases y experiencias de evaluaciones económica de productos farmacéuticos en el marco de los ensayos clínicos

Anai García Fariñas
Leslie Pérez Ruiz

Conceptos y definiciones básicas de la evaluación económica en salud

La evaluación económica se ha convertido en un componente cada vez más importante de los ensayos clínicos. El número de ensayos clínicos en fase III con un componente económico sanitario también ha aumentado sustancialmente. En particular las presentaciones a las autoridades de reembolso en especial en el Reino Unido han aumentado en más de un 45 % durante el último decenio (Khan, 2016).

Los diferentes métodos de evaluación económica que se emplean para la toma de decisiones en salud se basan en conceptos económicos de los cuales cualquier analista que se desempeñe en el campo de los ensayos clínicos necesita una comprensión básica.

Salud y su valor económico

Uno de los conceptos en la base de cualquier análisis económico es el del valor. Dado que los productos (o servicios) de salud no son artículos que se puedan "comprar" es más difícil valorarlos. Uno de los tratamientos dados a la problemática del valor en la salud es asumir que este está determinado por cuánto se está dispuesto a pagar por un determinado bien, si se cumplen determinadas condiciones de mercado. Al valorar la salud solo en función de lo que la gente está dispuesta a pagar, no tiene en cuenta el impacto en la sociedad en general o en el bienestar de todos. Ante la deficiencia en términos de equidad de esta aproximación se desarrolló la teoría de la economía del bienestar que tampoco ha logrado reflejar a cabalidad las características del mercado de la salud.

Aunque el tema de la salud y su valor económico continúa en desarrollo teórico en la actualidad, las técnicas de evaluación económica existentes permiten un acercamiento al asunto cuando informan el mayor valor en términos del precio que se está dispuesto a pagar, sobre la base de la voluntad de pago o disponibilidad a pagar o el umbral de rentabilidad.

La eficiencia en salud

La evaluación económica, como estudio, pone en el centro del análisis la eficiencia con que una tecnología permite alcanzar unos resultados en salud deseados. La eficiencia (la mejor relación recursos-resultados) se observa tanto en el momento de distribución de los recursos (eficiencia asignativa) como en el propio proceso de producción de la salud (eficiencia técnica).

La eficiencia asignativa es cuando los responsables de la toma de decisiones utilizan los resultados de una evaluación económica para determinar el conjunto óptimo de asignaciones de tratamientos para un determinado presupuesto, por ejemplo, si solo se cuenta con 10 000 pesos para proporcionar dos opciones de tratamiento (A y B), dar una respuesta a cómo gastar mejor ese presupuesto implica analizar el valor relativo que aporta cada uno a partir de considerar la relación entre los costos y los resultados de cada uno. De esta manera se persigue que los pacientes tengan acceso a tratamientos con una buena relación resultados/costos a través de una asignación eficiente de varios productos en un entorno de limitaciones presupuestarias.

La eficiencia técnica se refiere a cuando con un mínimo de recursos se logran los resultados deseados. La evaluación económica es una de las principales herramientas usadas para determinar la eficiencia de las tecnologías en salud.

El costo de oportunidad

Uno concepto clave en la economía de la salud y la evaluación económica es el costo de oportunidad. Este es el valor al que se renuncia por no emplear el recurso en su mejor uso alternativo.

La evaluación económica a menudo se realiza en el contexto de un costo de oportunidad cuando se comparan los tratamientos. Dado un presupuesto fijo al seleccionar una opción sobre otra, el costo de oportunidad es el beneficio al que se renuncia como resultado de la elección. La decisión de destinar un presupuesto dado a un nuevo producto X conlleva como costo de oportunidad los resultados en salud que se hubiesen logrado si ese dinero se hubiese asignado a otra tecnología.

Generalidades metodológicas de la evaluación económica en salud

La evaluación económica se define como un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis, dirigidos a evaluar el impacto de opciones alternativas sobre el bienestar de la sociedad (Badía, 1995). En la salud, como en otros campos, se puede evaluar cualquier decisión que signifique elegir entre dos o más opciones y que tenga repercusión en la utilización de los recursos o en la salud. En Cuba se cuenta con una guía metodológica para la evaluación económica en salud desde el 2003, donde se definen las pautas conceptuales y metodológicas para el país. (Gálvez, 2004).

Tipos de evaluación económica

La evaluación económica puede clasificarse en dos grandes grupos: evaluaciones económicas parciales y evaluaciones completas. Esta clasificación se basa en la presencia o no en el análisis de tres elementos: alternativas a comparar, recursos empleados y resultados obtenidos. Si al menos uno de estos elementos no está presente la evaluación económica es parcial (Soto, 2012; Drummond, 2015).

En el grupo de estudios en los que no se comparan diferentes alternativas están: descripción de costos, descripción de resultados y descripción de costos y resultados. El estudio de descripción de costos solo contempla los recursos empleados en esa única alternativa. Estos estudios sirven de base para posteriores investigaciones y tienen gran importancia en un sistema de salud, pues permiten sentar bases metodológicas para la obtención de información económica que luego sirve para las evaluaciones completas. Los estudios de descripción de resultados se centran en los resultados en salud que se alcanzaron con una determinada alternativa. La descripción de costos y resultados es cuando se estudian los recursos y los efectos en la salud que se obtienen con una sola alternativa.

Existen otros dos grupos de estudios parciales. En ambos se comparan diferentes alternativas, pero no se analizan a la vez los efectos y los recursos. Los estudios que además de evaluar el efecto en salud lo hacen comparando más de una alternativa se conocen como estudios de evaluación de la eficacia y la efectividad según sea el diseño de la investigación, ejemplo de estos análisis son los ensayos clínicos, los estudios de casos y controles, y los estudios de cohortes. Los estudios que evalúan los recursos en más de una alternativa se conocen como análisis de costos.

Por otra parte, existen cuatro tipos fundamentales de estudios de evaluación económica completa (Badía , 1995; Gálvez, 2004; Drummond, 2015):

- Análisis costo-efectividad: trata de identificar y cuantificar los costos y los resultados de diversas opciones o procedimientos alternativos para alcanzar un mismo objetivo, donde los costos vienen expresados en términos monetarios y las consecuencias (efectos) en unidades físicas o naturales.
- Análisis de minimización de costos: se comparan una o más opciones que tienen el mismo resultado sanitario en igualdad de circunstancias y con los mismos riesgos y efectos secundarios. Solo se comparan los costos netos directos de las alternativas para identificar la menos costosa.
- Análisis costo-beneficio: forma de evaluación económica en la que tanto los costos como las consecuencias vienen expresados en términos monetarios. Este tipo de análisis no es muy frecuente en el ámbito sanitario debido a las implicaciones éticas que tiene el hecho de traducir los resultados en salud a un valor monetario.
- Análisis costo-utilidad: identifica y cuantifica los costos y los resultados de procedimientos alternativos para alcanzar un mismo objetivo, donde los costos vienen expresados en términos monetarios y las consecuencias (utilidades percibidas y valoradas subjetivamente por los usuarios) en términos de calidad de vida percibida o periodos de tiempo saludable, generalmente a través de los índices de años de vida ajustados por calidad (AVAC) o años de vida ajustados por discapacidad (AVAD).

Problema de salud y objetivos

Debe definirse clara y explícitamente qué problema es susceptible de ser resuelto con las alternativas que posteriormente se evaluaran. Los problemas tipos a estudiar mediante las evaluaciones económicas son los que entrañan una elección entre diferentes opciones para lo cual se desea considerar la eficiencia con la que se logran los resultados. A partir del problema identificado se identifican y enumeran los objetivos. Estos, generalmente, van dirigidos a la evaluación de la eficiencia de diferentes alternativas (al menos dos son necesarias) para la solución del problema planteado, lo que se expresa a través de la razón costo/efecto.

Alternativas

Es este uno de los aspectos más controversiales, pues el número y tipo de alternativas seleccionadas condiciona los resultados finales del estudio. Las alternativas son diferentes tecnologías dirigidas a un mismo objetivo que se diferencian sustancialmente en sus naturalezas organizacionales y tecnológicas o en ambas (García, 2010). Estas deben permitir alcanzar un objetivo común, de ahí que al realizar una evaluación económica se asume la posibilidad de sustitución recíproca y en consecuencia la de asignar los recursos a una u otra.

Es necesario ser cuidadoso en la identificación de todas las opciones relevantes de forma tal que se evite el sesgo de selección.

Realizar una evaluación económica con robustez metodológica requiere considerar como comparadores a todas las tecnologías existentes que pueden ser tecnologías alternativas a la valorada. En la práctica sucede que es imposible poder incluir en el estudio a todos los posibles comparadores debido a disponibilidad de los mismos o los costos de adquisición.

Por lo tanto, es necesario incluir los comparadores más relevantes para la toma de decisión, debiendo seleccionar entre los más baratos, los más eficientes, los de mayor eficacia, los que más se utilizan en la práctica médica habitual y los que deben ser sustituidos por la nueva opción evaluada. En ocasiones y dependiendo de la enfermedad diana, hay que considerar también la posibilidad de incluir como comparador a la opción de no hacer nada.

Los mejores comparadores van a ser o bien los tratamientos más empleados en la práctica habitual o aquellos a los que va a sustituir la nueva alternativa en estudio, ya que los resultados de la evaluación económica son más útiles para la toma de decisiones. En cualquier caso, todos los comparadores elegidos deben disponer de evidencias sólidas sobre los resultados en salud que produce y los costos asociados generados. Deben ser los más aplicables al entorno específico donde se analiza el problema y deben fundamentarse y precisarse en qué grupo de individuos o pacientes se medirán los resultados.

Perspectiva del estudio

La evaluación económica puede dar resultados diferentes en dependencia del punto de vista o perspectiva considerada para el análisis. Las perspectivas reconocidas en la guía cubana son: la sociedad, el gobierno, el Sistema Nacional de Salud, las instituciones específicas de salud y las del paciente y sus familiares. Al efecto se sugiere que los estudios deben realizarse desde la perspectiva social y desglosarse en otros puntos de vista que tengan relevancia en el estudio. La perspectiva social es la apropiada cuando el decisor persigue el interés público, de ahí que el análisis deba considerar todos los costos y los beneficios sociales, con independencia de quien asuma los gastos. En caso que se utilice solamente otra perspectiva debe fundamentarse la no realización de la perspectiva social (Gálvez, 2004).

La selección de la perspectiva tiene especial repercusión en los recursos a considerar, por ejemplo, un medicamento dado puede representar un beneficio para un paciente y ser un gasto para la institución. El egreso precoz puede representar un ahorro para la institución y representa un gasto para la familia. Sobre esta base, el costo asociado a una determinada intervención depende del punto de vista o perspectiva desde el que se realice el estudio, pues en función de esto se contabilizan las partidas de interés. Desde la perspectiva institucional, el gasto de bolsillo asumido por el paciente y la familia no es relevante y puede no considerarse en el estudio.

Horizonte temporal

Es el periodo de tiempo durante el cual son válidos tantos los resultados como los costos. Este es un parámetro analítico central en la evaluación económica. El horizonte temporal no es el tiempo que dura la investigación sino el tiempo que se toma como referencia para medir tanto los resultados de la tecnología a evaluar como los costos generados. Su elección debe estar debidamente justificada puesto que de elegir un horizonte temporal muy corto puede traer como consecuencia una estimación sesgada de los costos, pues en algunos casos los costos iniciales son mayores que los de mantenimiento por lo que a medida que el horizonte temporal es mayor el costo promedio tiende a disminuir frente a un horizonte temporal corto donde el peso del costo inicial haría que se obtuviera un costo promedio mayor. Por otra parte, con los resultados cabe esperar que pueda suceder algo similar. Definir un horizonte temporal corto puede conllevar a subestimar los resultados si estos tendieran a mejorar con el tiempo o a sobrestimarlos si la duración del efecto clínico fuera limitado. La definición de un horizonte impone la integración de las características del problema de salud a resolver frente al potencial de la tecnología a evaluar para resolver este.

Efectos en salud

El tópico de los efectos en salud impone el tratamiento de dos aspectos: la selección de los indicadores a considerar y su medición en cada alternativa a evaluar. La identificación de qué indicadores emplear pasa por definir de manera juiciosa cuáles serán los resultados esperados con las alternativas que se estudian. Resultan múltiples las variables que pueden considerarse, van desde las que reflejan el cambio en parámetros biológicos, cambios en el estado de salud de los individuos, hasta las medidas de impacto en salud.

Seleccionar la medida más apropiada para medir los resultados es uno de los retos del equipo de investigación. El tipo de evaluación económica a realizar depende enteramente de esta selección, por ejemplo, cuando los resultados esperados en salud se valoran y expresan en unidades monetarias se está llevando a cabo un análisis costo-beneficio, si los resultados se expresan en unidades naturales relacionadas con los cambios en el estado de salud de la población o de los individuos como pudiera ser los años de vida salvados, el número de casos evitados, el número de muertes evitadas, la cantidad de pacientes controlados, el porcentaje de disminución de la tasa de muerte materna en un hospital, Estado o país, entonces es estudio análisis costo-efectividad; cuando se emplean indicadores como años de vida ajustados por calidad o años de vida ajustados por discapacidad se está ante una evaluación económica del tipo costo-utilidad. Los años de vida ajustado por calidad es un indicador que combina en una sola medida las preferencias tanto por la duración de la supervivencia

como por su calidad (Glick, 2015). El empleo tanto de uno como del otro son particularmente útiles ya que permiten una comparación entre áreas terapéuticas y enfermedades.

Una vez definidos los indicadores se deben precisar las fuentes para la medición de los mismos y eso depende de si se realiza una evaluación económica empírica independiente, anidada a un ensayo clínico o a través de modelos de decisión. En cualquier caso, los resultados en salud de cada alternativa deben estar fundamentados en estudios anteriores, de preferencia metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos, si no se puede lograr su obtención como parte deł desarrollo de la propia evaluación económica. Esta segunda opción complejiza y encarece el proyecto investigativo. Lo importante es que los datos empleados sean confiables, pues tanto estos como los datos de costos comprometen los resultados finales de la evaluación económica.

Costos en salud

La identificación de los recursos relevantes para cada alternativa es otro de los elementos metodológicos distintivos de las evaluaciones económicas en salud. Los recursos a considerar están estrechamente vinculados con la perspectiva definida. Al escoger la perspectiva institucional, generalmente los recursos que se consideran son: recursos humanos, materiales, medicamentos, equipamiento y otros gastos. Mientras que si la perspectiva fuera la del paciente y su familia deben solo considerarse los gastos de bolsillo generados. Estos comprenden el pago directo por acceso al servicio (aspecto mayoritario en otros países del mundo, pero mínimo para el caso cubano, circunscrito al pago de algunos elementos como las prótesis dentales y los espejuelos, fundamentalmente), pago por transporte, por medicamentos, por alimentación, por alojamiento, entre otros, en dependencia de la alterativa y el problema de salud que se estudie.

El cálculo de los costos pasa por tres momentos básicos: identificar el tipo de recursos que se necesita, determinar la cantidad que se consume de cada tipo de recursos y por último valorar monetariamente la cantidad consumida; por ejemplo, se necesita establecer el tipo de personal para cada alternativa que se evalúa: médico con determinada especialidad, estomatólogo, psicólogo, farmacéutico, enfermera; qué cantidad de cada tipo de profesional y el tiempo que dedicarán a la alternativa en cuestión y finalmente el salario horas-hombre. Para el caso de recursos como medicamentos, materiales gastables y otros insumos se determina la cantidad total a consumir y esta se valora económicamente a través de su precio en el mercado según la perspectiva elegida. En Cuba los precios de los medicamentos para la venta a la población son diferentes de los precios para las instituciones, en consecuencia el valor a emplear depende del punto de vista o perspectiva elegida para la evaluación económica.

En las instituciones que cuentan con un sistema de costo está información puede tomarse y ajustarse a los recursos y servicios que intervienen en la alternativa que se estudia.

Un elemento a considerar es la clasificación para los costos en las evaluaciones económicas en salud, en especial el concepto de costos directos e indirectos a utilizar. García (2016) en una revisión reciente sobre el tema reportó que las clasificaciones de costos más empleadas en la economía de la salud son: tangibles e intangibles, directos e indirectos, sanitarios y no sanitarios, fijos y variables y totales y unitarios (Tabla 41.1).

Los costos directos en salud incluyen los respaldados por las instituciones de salud como los medicamentos, el gasto por hospitalización, cirugía, pruebas diagnósticas, pruebas de laboratorio, consultas, rehabilitación, atención médica domiciliaria y los asumidos por el paciente y su familia resultado de la interacción con el servicio de salud como pago directo del servicio, transporte, alimentación y medicamentos.

Tabla 41.1. Clasificaciones de los costos en economía de la salud

	Costos directos		**Costos indirectos**
	Sanitarios	**No sanitarios**	
Costos tangibles	Salarios, electricidad, materiales, agua, equipos, gas, medicamentos, teléfono, reactivos, alimentación, edificación, transporte y combustibles	Gasto de bolsillo del paciente y sus familiares	Pérdida de la productividad por concepto de enfermedad o muerte
Costos intangibles	Dolor, inseguridad, miedo, insatisfacción		Grado de satisfacción con el sistema de salud

Fuente: García Fariñas, A., Marrero Araujo, M., Jiménez López, G., Gálvez González, A. M., Hernández Crespo, L., Reyes Jiménez, A. (2016) Definiciones y clasificaciones básicas para el estudio de los costos en salud. *INFODIR*; 0(23). Disponible en: http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/193

Los costos indirectos en salud son los relacionados con cambios en la capacidad productiva del paciente generalmente y como consecuencia de las pérdidas de ingreso a consecuencia de la enfermedad o la muerte. Según Glick (2012), la pérdida de trabajo, que es un costo de tiempo, se produce tanto cuando los trabajadores pierden tiempo en el trabajo, como cuando no están en el trabajo, pero su enfermedad los hace menos productivos de lo que habrían sido si no hubieran estado enfermos.

No hay una postura bien definida sobre si siempre deben ser calculados los costos indirectos. Por una parte son muy difíciles de evaluar, ya que en cortas ausencias, el trabajador se encarga de poner al día su trabajo atrasado y en las largas ausencias el trabajo es hecho por otro trabajador que de otra forma estaría en paro, mientras que por otra parte se considera que pueden tener una importancia especial en las circunstancias en las que por su repercusión global (gripe) o individual (depresión, esquizofrenia o enfermedades crónicas) estos costos suponen un porcentaje elevado de los costos totales. Al respecto, la guía cubana (Gálvez, A2004) propone calcular los índices de costo efectividad o de costo utilidad sin los efectos indirectos y en el caso de que se considere la inclusión de estos se debe fundamentar.

Indicadores de eficiencia

Costo efectividad medio e incremental

Una vez identificados y valorados los resultados y los recursos es necesario relacionarlos para obtener la eficiencia de cada alternativa. Al efecto, la tecnología puede ser ubicada respecto o los comparadores en cuatro situaciones típicas:

- Es más efectiva y menos costosa que el comparador, denominándose *alternativa dominante*.
- Es menos efectiva y más costosa, denominándose *alternativa dominada*.
- Es más efectiva y más costosa.
- Es menos efectiva y menos costosa.

Las alternativas dominadas son descartadas de la decisión y el análisis se concentrará entre aquellas sin relación de dominancia definida.

El análisis subsiguiente se centra en el valor de la razón costo efectividad media de cada alternativa, o sea, en determinar el costo medio por unidad de resultado. Mientras menor este sea mayor es la eficiencia de la alternativa.

Un análisis adicional se necesita cuando la alternativa que exhibe la mayor efectividad también tienen los mayores costos, pero su costo-efectividad media no es menor que el de su par de comparación que tiene menores efectos y menores costos. En este caso debe realizarse un análisis incremental.

El cálculo del costo efectividad incremental se utiliza para hablar de la diferencia en costos o efectos, entre los dos o más alternativas comparadas en la evaluación económica (Gálvez, 2014). Este indica cuál es el costo extra por unidad de beneficio adicional conseguido con una opción respecto a la otra. Se obtiene de dividir el incremento de los costos entre el de los resultados.

CEI = (Costo A − Costo B)/(Resultados A − Resultados B)

El costo efectividad media es menos informativo que el costo efectividad incremental ya que este considera a la vez cuatro elementos (costos y efectividad de cada par de alternativas que se evalúan), es por ello que las directrices internacionales señalan que las evaluaciones económicas deben expresar los resultados utilizando el costo efectividad incremental.

Sin embargo, la evaluación de la incertidumbre alrededor de esta razón ha planteado no pocos escollos. La forma tradicional de acercarse a la incertidumbre de un parámetro ha sido a través de la estimación de intervalos de confianza. Para el caso del costo efectividad incremental este cálculo impone varios retos tanto de cálculo como interpretativos por lo que en la actualidad cada vez más el cálculo del beneficio neto incremental se viene realizando.

Beneficio neto incremental

El beneficio neto incremental, desarrollado por Stinnett en 1998, cambia la escala de la relación costo-eficacia cuando lo formula como:

$$INMB = \Delta\varepsilon\ A{-}S \times \lambda - \Delta\mu\ A{-}S > 0$$

Donde:

Δε A: diferencia de efectos de la alternativa A respecto a la alternativa S.

Δμ A−S: diferencia de costos de la alternativa A respecto a la alternativa S.

λ: disponibilidad a pagar o valor umbral.

Con esta medida se evita la necesidad de construir un intervalo de confianza para una razón y se facilita la interpretación de los resultados. Una presentación detallada de la construcción e interpretación de este indicador puede revisarse en el libro *Design & Analysis of Clinical Trials for Economic Evaluation & Reimbursement:An Applied Approach Using SAS & STATA* (Khan, 2016.)

Análisis complementarios

Actualización de costos y efectos

En muchas ocasiones los resultados que se esperan de las diferentes alternativas ocurrirán en el futuro. En este

caso y dado que se conoce que la sociedad valora más los resultados en salud que se obtienen en el presente en relación a los que pudieran obtener en un futuro y que prefiere retrasar los costos hacia el futuro en lugar de asumirlos en el presente se hace necesario, para lo estudios en los que el horizonte temporal es mayor a un año, ajustar los valores a un año de referencia cero o inicial.

Para hacer esto se emplean técnicas de matemáticas financieras, cuya expresión del cálculo es la siguiente:

$$\underset{t=1}{\overset{n}{VA}} = \frac{\sum \text{Costo anual}}{(1+r)^t}$$

Donde:

VA: valor actualizado.

n: número de años transcurridos desde el momento presente hasta el que se calcula.

r: tasa de descuento.

Uno de los aspectos más polémicos en la evaluación económica en salud es la de qué tasa de descuento aplicar. Es recomendable emplear las tasas de descuento que más se han utilizado en la literatura (entre 3 % y 6 %). En muchos casos se realiza el análisis aplicando más de una tasa de descuento, pero esta solución complica el escenario de la toma de decisión, pues se generan varias respuestas finales.

Hay unanimidad para el ajuste temporal a los costos, no así a los beneficios clínicos. Hay autores que opinan que los resultados no deben actualizarse (ya que no entienden que haya que asignar valores diferentes a las mejoras en salud en función del momento en que se disfruten). La mayoría de las guías existentes para el diseño y realización de evaluación económica recomiendan actualizar ambas cosas empleando la misma tasa de descuento.

Realizar ajustes temporales facilita que se puedan comparar los resultados de diferentes evaluaciones económicas realizadas con distintos horizontes temporales, ya que de otra manera no pueden compararse entre sí.

Análisis de sensibilidad

Como es frecuente que en el desarrollo de una evaluación económica sea imposible conocer con exactitud y seguridad el valor de todos los recursos y resultados implicados en cada alternativa, debe desarrollarse un análisis de sensibilidad. Este se realiza para valorar el impacto que sobre los resultados finales (costo efectividad media y costo efectividad incremental) pueden tener las variaciones en las variables más importantes. En toda evaluación económica deben quedar identificados los parámetros inciertos, así como el rango plausible en el cual estos varían.

El análisis de sensibilidad puede ser determinístico y probabilístico. En el determinístico se evalúa la solidez de los resultados del análisis económico modificando las variables más relevantes del análisis en un rango fijo de valores, sin asociarles una distribución probabilística.

En dependencia del número de parámetros que se modifiquen, existen diferentes tipos de análisis de sensibilidad determinístico:

- Univariante en el que se modifica únicamente el valor de un parámetro cada vez.
- Análisis de umbral en el que se asignan un rango de valores al parámetro y se determina por encima o por debajo de qué valor las conclusiones de la evaluación económica van a cambiar.
- Multivariante en el que el valor de dos o más variables es modificado de manera simultánea.
- De extremos o escenarios con el que se estudia el valor o el escenario más optimista (mejor) y el más pesimista (peor) para la intervención sanitaria que se está evaluando.

El análisis de sensibilidad probabilístico se basa en la realización de cientos o miles de simulaciones, variando en cada una de ellas el valor de las variables de manera aleatoria. Permiten valorar la incertidumbre de los valores de los parámetros mediante las distribuciones de probabilidad. Estas se obtienen generalmente utilizando los métodos estadísticos paramétricos. Las correlaciones entre los parámetros pueden ser modelados mediante la elaboración de distribuciones conjuntas de los parámetros correlacionados o mediante regresiones. También se utilizan para la correlación la simulación de Monte Carlo y las cadenas de Markov. Una vez simulados los datos se representa el plano costo efectividad incremental y la curva de aceptabilidad para identificar en qué proporción estos casos están por debajo del umbral y, por tanto, es costo efectiva la tecnología evaluada.

Los análisis de sensibilidad van a ayudar al analista a evaluar la credibilidad y solidez de las conclusiones de la evaluación económica, así como a la generalización y extrapolación de sus resultados a otros países y entornos.

Reglas de decisión

Una vez obtenido las razones costo efectividad media o el costo efectividad incremental ¿cómo saber si el costo por unidad de resultado es demasiado alto o bajo para determinado contexto?

Existen países que tienen su umbral de aceptación bien definido como es el caso de Gran Bretaña y Gales. El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) es el organismo que tiene estipulado un rango del valor umbral del costo efectividad incremental entre 20 000 £ y 30 000 £ por años de vida ajustados por calidad ganado, aunque en circunstancias especiales se pueden recomen-

dar para su financiación alternativas terapéuticas con valores por encima de 30 000 £ por años de vida ajustados por calidad.

En Estados Unidos, tradicionalmente se ha manejado como valor umbral por años de vida ajustados por calidad de 50 000 $ USD, supuesto costo anual de los programas de Medicare para pacientes con insuficiencia renal crónica (Groose, 2008).

En Canadá no existe un valor umbral bien definido por la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías Sanitarias. No obstante, en un estudio en el que se han revisado las recomendaciones de financiación efectuadas por el Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) se constató que las recomendaciones positivas de financiación fueron hasta 80 000 $ CAD por años de vida ajustados por calidad y las negativas se ubicaron entre 32 000 $ a 137 000 $ CAD.

En Australia, el organismo que aconseja si una nueva opción terapéutica debe ser financiada con fondos públicos es el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), el que aunque no tiene un umbral oficial, en una revisión efectuada se encontró que tecnologías por encima de 69 900 $ AUD por años de vida ajustados por calidad son difíciles de ser financiadas (Henry, 2005). En Italia la Asociación Italiana de Economía de la Salud ha recomendado un umbral del costo efectividad incremental entre 25 000 € a 40 ,000 € por años de vida ajustados por calidad ganado.

Para los países que no cuentan con valor definido, la Organización Mundial de la Salud propuso tomar como referencia de costo por años de vida ajustados por calidad del valor del Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y se estableció que una tecnología es considerada como altamente costo efectiva si la razón costo efecto tenía un valor menor a 1 PIB per cápita, costo efectiva si estaba entre 1 PIB y 3 PIB per cápita y no costo efectiva si el valor era superior a 3 PIB per cápita (WHO, 2018; Marseille, 2015).

Evaluación económica en salud y ensayos clínicos: aspectos claves para su integración

Una fuente potencial de información sobre el costo efectividad de las tecnologías son los ensayos clínicos. Durante los últimos 25 años ha habido una tendencia creciente a explotar esta oportunidad mediante la recolección de datos sobre el uso, costo y efecto de los servicios médicos en los ensayos clínicos (Glick, 2015).

La incorporación de evaluaciones económicas en los protocolos de los ensayos clínicos permite disponer de los datos de eficiencia de la nueva alternativa terapéutica en momentos claves, de utilidad en particular para la fijación del precio, el nivel de financiamiento, inclusión en el cuadro básico de medicamentos y en las guías terapéuticas. En países como Portugal, Holanda, Finlandia, Noruega y Dinamarca es un requisito legal la presentación de una evaluación económica de los nuevos medicamentos que se registren como un criterio complementario para la negociación del precio y reembolso (Soto, 2012).

La evaluación económica puede hacerse en cualquier fase del desarrollo del ensayo clínico; puede iniciarse en paralelo a las fases iniciales (fases I y II), en las que se estudia la tolerancia del nuevo fármaco y se explora su eficacia en grupos de pacientes con unas características muy bien definidas o en las fases III (previa a registro del producto) y en la fase IV (poscomercialización) donde informarán a los distintos decisores cómo planificar de forma racional los medicamentos investigados a todos los niveles del Sistema Nacional de Salud. Al respecto, en el libro *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias*, se profundiza en los diferentes tipos de evaluación económica a realizar en cada fase del desarrollo clínico de un producto de investigación (Soto, 2012).

Evaluación económica anidada a los ensayos clínicos *versus* evaluación económica a partir de datos generados en ensayo clínico

La evaluación económica puede hacerse dentro o a partir de los resultados del ensayo clínico. En el primer caso la información sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos comparados, así como sobre los recursos utilizados, se obtiene de forma prospectiva, mientras que en la segunda variante la evaluación se hace mediante información retrospectiva procedente de ensayos clínicos realizados o publicados (Pérez, 2014). Estos ensayos clínicos que incorporan una evaluación económica se denominan estudios superpuestos o anidados o *piggy-back clinical trials* (Valladares, 2009).

La ventaja principal de realizar una evaluación económica durante el curso del ensayo clínico es la calidad de la información obtenida. La evaluación económica tiene elevada credibilidad y relevancia para los decisores, lo que incrementa su uso en el establecimiento de políticas sanitarias racionales y coherentes. Tanto la asignación aleatoria como el enmascaramiento (dos de los pilares metodológicos del ensayo clínico) contribuyen de manera positiva en la calidad de los resultados obtenidos. La aleatorización permite que todos los pacientes tengan las mismas posibilidades de recibir cualquiera de los tratamientos, por tanto, garantiza comparabilidad y neutraliza

la preferencia subjetiva. Lo anterior reduce o elimina el sesgo de selección de los pacientes. Por otra parte, el enmascaramiento de los fármacos empleados en el estudio disminuye la subjetividad, reduciendo, por tanto, el sesgo de valoración. La reducción de ambos tipos de sesgos aumenta considerablemente la fiabilidad de los resultados (Laporte, 2002).

Cuestiones relacionadas con el diseño de evaluaciones económicas en ensayos

Según Glick (2015) algunos temas de diseño a considerar en especial son:

- ¿Qué planificación previa debe hacerse para preparar el ensayo?
- ¿Qué uso del servicio médico se debe medir?
- ¿Qué precio debe utilizarse para el estudio?
- ¿Cuán naturalista debe ser el diseño del estudio?
- ¿Qué hacer con los costos y efectos inducidos por el protocolo?
- ¿Qué hacer si no se observan todos los beneficios y costos durante el ensayo clínico?

¿Qué planificación previa debe hacerse para preparar el ensayo?

Uno de los elementos a definir en la etapa de planificación de la evaluación económica como parte del ensayo clínico es la duración adecuada del seguimiento para los parámetros económicos. Aunque la eficacia clínica puede demostrarse cuando se observa una diferencia en los criterios de valoración clínicos entre los brazos del estudio, para la evaluación económica el horizonte temporal apropiado debe incluir el tiempo en que hay uso de servicios médicos relacionados con la enfermedad en estudio. Dos enfoques suelen emplearse para definir este parámetro: el enfoque del episodio económico de la atención y el del análisis de decisiones. Un episodio de atención es el periodo iniciado por la presentación del paciente con un diagnóstico de una condición clínica o en el caso de un ensayo aleatorio, iniciado por aleatorización y concluido cuando la condición se resuelve.

También se debe contar con información sobre las medias aritméticas, las varianzas y las correlaciones para el costo y las variables de eficacia o efectividad, según corresponda, y la disposición a pagar por la salud ya que proporcionan la información necesaria para evaluar el tamaño de la muestra necesaria para responder a las preguntas económicas planteadas en el estudio. El número de participantes requerido para la evaluación económica puede diferir del necesario para la evaluación clínica. El cálculo del tamaño de la muestra debe garantizar poder determinar el nivel de confianza que se puede tener sobre la razón costo-efectividad.

Otro elemento a definir desde la planeación es el tipo de servicios médicos que probablemente serán utilizados por los participantes del ensayo clínico. Aunque el análisis de los datos administrativos puede proporcionar buenas estimaciones de los tipos de servicios médicos que se utilizan en la práctica actual, también se debe pensar en la construcción de instrumentos que permitan en el marco del ensayo clínico, recopilar datos sobre uso de los servicios. Existen varios instrumentos para recopilar datos sobre el uso de los servicios médicos en ensayo clínico publicados. Algunos de ellos están catalogados en la base de datos de instrumentos para la medición del uso de recursos disponible en http://www.dirum.org.

La planificación temprana de la evaluación económica como parte del ensayo clínico permite alertar a los investigadores clínicos desde el principio sobre qué datos económicos se recopila junto con los datos clínicos. Los ensayos deben diseñarse de manera que los pacientes incluidos puedan contribuir con datos, tanto clínicos como económicos. Es recomendable integrar la recolección de datos económicos en los cuadernos de recogida de datos del ensayo, en lugar de separarlos para que la recolección de datos económicos no aparezca como una actividad separada.

¿Qué uso del servicio médico se debe medir?

La selección de cuáles servicios medir depende del objetivo que se persiga. Un objetivo puede ser medir los servicios que constituyen una gran parte de la diferencia de tratamiento, a veces denominados "conductores" de costos, y otro medir los servicios que constituyen una gran parte del costo total de la atención. De cualquier modo, lo mejor es medir tantos servicios como sea posible. Al medir tanto el costo que se cree que está relacionado con la enfermedad y su tratamiento, como el costo que se espera que no esté relacionado se determina empíricamente el costo incremental que está relacionado con la terapia. Vale señalar que este es uno de los temas en debate en la actualidad.

No obstante, esta tarea puede llegar a ser engorrosa, así que se han propuesto varias estrategias alternativas para racionalizar la cantidad de datos a recopilar; por ejemplo, limitar la recolección de datos a los servicios que los proveedores de atención médica consideren que están relacionados con la enfermedad o terapia en estudio, limitar la recolección de datos a los servicios médicos proporcionados por el centro de estudio y limitar el número de participantes para los cuales se recolectan los datos económicos.

¿Qué precio debe utilizarse para el estudio?

Una vez que se cuenta con los datos sobre el uso de los servicios de salud, estos se traducen en costo al multiplicar el uso por el precio. Los valores de precio a emplear para

la valoración monetaria de los recursos consumidos van desde precios promedios nacionales hasta valores específicos de cada centro. Pueden emplearse tarifas, datos de estudios de grupos relacionados de diagnóstico o datos de sistemas de costos hospitalarios.

¿Cuán naturalista debe ser el diseño del estudio?

Cuanto mejor el ensayo refleje la práctica habitual en salud, en términos de participantes y desarrolle el análisis basado en la intención de tratar y considere la limitación de la pérdida durante el seguimiento, mayor es la probabilidad de que los datos sean realmente útiles para la decisión.

¿Qué hacer con los costos y efectos inducidos por el protocolo?

Los protocolos de los ensayos clínicos intentan estandarizar la atención de los participantes en la investigación y como consecuencia, la atención prestada puede diferir de la práctica habitual; por ejemplo, en el marco del ensayo se pueden requerir un número considerable de investigaciones y pruebas diagnósticas que no se realizan en la práctica clínica normal. Por esta causa, pude pensarse en que estos deben ser excluidos del costo a considerar en la evaluación económica. Sin embargo, la inclusión o exclusión de los servicios no debe basarse en su probabilidad de uso en la práctica habitual si no, en si los servicios adicionales pueden afectar el costo y el efecto observados en el ensayo.

¿Qué hacer si no se observan todos los beneficios y costos durante el ensayo clínico?

Cuando el ensayo clínico finaliza el seguimiento antes de que una terapia se haya interrumpido, se evalúan el costo y el efecto que se observaron durante el estudio, con los mismos horizontes temporales de costo y efecto que se observaron en él. Sin embargo, si el uso a largo plazo provoca resultados que generalmente no pueden observarse durante los plazos del ensayo clínico o si la relación costo-efectividad es heterogénea con el tiempo de seguimiento, el desarrollo de modelos de análisis de decisiones que utilizan datos del ensayo en combinación con otras fuentes puede ser una solución para esta cuestión.

¿Cómo reportar los resultados de una evaluación económica dentro de un ensayo clínico?

En relación con el reporte de los resultados de costo-efectividad obtenidos en un ensayo clínico hay un debate en la actualidad. Una posición es la que defiende Sculpher, quien argumenta que el principal papel del ensayo clínico es el de ser el entorno para medir los parámetros económicos que luego serán empleados en las revisiones sistemáticas y en los análisis de decisión (Sculpher, 2006). Por otro lado está el punto de vista planteado por Glick, para quien no debe haber diferencias en la posibilidad de reporte entre medidas económicas y clínicas obtenidas en un ensayo clínico, pues similar a lo que ocurre con las medidas clínicas, la razón costo-efectividad y su intervalo de confianza describe lo observado en el ensayo (Glick, 2015).

Dado que no están claros los argumentos de por qué debe darse un tratamiento diferenciado al reporte de datos económicos, la mayoría de los investigadores optan por su socialización como parte de las variables incluidas en el ensayo clínico de manera similar a como se tratan las variables clínicas. A nivel internacional se ha acordado que lo más importante es que el reporte permita la síntesis de datos y para ello se ha recomendado que lo autores brinden la media y el error estándar para la diferencia de costos, de efectos y para la razón costo-efectividad (Ramsey, 2005).

Sobre esta base se ha conformado un "patrón de oro" para desarrollar una evaluación económica como parte de un ensayo clínico que se caracteriza por llevarse a cabo en entorno lo más cercano posible a la práctica habitual en salud, utiliza como comparador una terapia de uso común y rentable, estudiar la terapia en condiciones que reproducen la futura práctica habitual, con una duración adecuada de seguimiento para evaluar el impacto total de la terapia. Además, el diseño muestral tiene el poder adecuado para permitir evaluar la homogeneidad de los resultados económicos en una amplia gama de contextos clínicos y entre una amplia gama de indicaciones clínicas en las que se utilizará la terapia. La evaluación económica se realiza en un marco de tiempo que permita informar las decisiones importantes en la adopción y diseminación de la tecnología. Se miden todos los costos de todos los participantes en el ensayo, independientemente de la razón por la que se incurrió en el mismo, comenzando antes de la asignación al azar y continuando durante el seguimiento del ensayo.

Ahora bien, estos requisitos traen consigo algunos inconvenientes; por ejemplo, la realización del ensayo en entornos naturalistas puede entrar en contradicción con poder aportar información dentro de un marco de tiempo que sirva de base para la toma de decisiones. Para las tecnologías en las que se demuestra una alta efectividad desde los ensayos más iniciales, esos pueden ser una de las últimas oportunidades para asignar al azar a los pacientes para que reciban la terapia, porque una vez que la información sobre la eficacia clínica está disponible, es menos probable poder justificar un estudio con grupos de comparación solo para documentar la eficiencia de la solución. Sin embargo, es posible que estos primeros estudios no reflejen el costo y el efecto que se observa en la práctica habitual, bien debido al efecto de las necesidades regulatorias o porque los médicos aún no saben cómo utilizar el tratamiento de manera eficiente.

Los ensayos que se realizan posteriores a la comercialización suelen reflejar de mejor manera la práctica de rutina o rutinaria, aunque debido a los protocolos formales, puede que se obtengan resultados sesgados. Sin embargo, esperar a este momento de la investigación clínica puede ser demasiado tarde para informar decisiones sobre la adopción de la tecnología. Por tanto, la evaluación de las nuevas tecnologías debe implementarse a lo largo del proceso de desarrollo, tal que aporten información tanto para las decisiones tempranas como para reevaluar la dimensión económica una vez que la tecnología sea de uso habitual en los servicios.

Otro de los aspectos importantes es contar con una muestra con poder adecuado para la medición de las variables económicas. Esto puede significar un número mayor de participantes, así como pueden requerir un seguimiento más largo que el que se precisa para los criterios de valoración clínicos.

La incorporación de una evaluación económica dentro de un ensayo clínico significa una carga de trabajo adicional, lo que puede agravar el problema al que ya se enfrentan algunos investigadores a la hora de recoger los datos clínicos necesarios para un ensayo. Por ello, antes de acometer este tipo de estrategias, debe propiciarse y estimularse la formación de los profesionales tradicionalmente vinculados a los ensayos clínicos en los aspectos metodológicos de la evaluación económica tal que se contribuya a la comprensión de la utilidad y necesidad de estos estudios.

Sin embargo, vale señalar que se puede arribar a propuestas de diseños para los estudios de evaluación económica en ensayos clínicos que aunque no cumplan con el "patrón de oro" aporten información que de otra manera no se obtendría, siempre y cuando se cuide el equilibrio entre los elementos que garantizan la validez del estudio y los aspectos de factibilidad de la investigación.

No siempre se justifica el desarrollo de una evaluación económica como parte de un ensayo clínico. Cuando el diseño del ensayo es tal que ninguna evidencia imparcial sobre el valor económico es observable o cuando se creen que no afecta la decisión de usar la terapia, puede optarse por no realizar este tipo de evaluación.

El aporte de los análisis económicos basados en ensayo clínico al debate político sobre la introducción de tecnologías sanitarias

Una de las razones por las que se desarrollan las evaluaciones económicas dentro de los ensayos clínicos es para aportar evidencias para el debate de políticas de salud, especialmente sobre si una tecnología que ha demostrado ser segura y eficaz tiene una buena relación entre esos resultados y los recursos que se necesitan para su uso en población.

En este contexto, un conjunto de elementos metodológicos deben ser considerados, pues influyen sobre la relevancia de la evaluación económica para la toma de decisiones.

El comparador que se utiliza en la evaluación económica es uno de los temas de mayor preocupación a nivel internacional. El valor de las evaluaciones económicas basadas en ensayo clínico es frecuentemente cuestionado ya que en los ensayos raramente se compara con todas las alternativas potencialmente relevantes para una decisión. Como consecuencia los resultados de costo efectividad que se aportan están limitados al comparador empleado en el ensayo.

De no seleccionarse con intencionalidad no solo clínica sino económica el comparador, los resultados de la evaluación económica pierden utilidad para la toma de decisiones en salud pública. Una posible solución al respecto es considerar en el diseño del ensayo clínico comparadores que sean bien aceptados por la práctica clínica como opciones terapéuticas y sobre las cuales exista evidencia previa de una mejor relación costo-efectividad respecto a las otras. De esta manera si el producto en estudio resultara más costo-efectivo que el comparador cabe esperar que también lo fuera de las restantes opciones que no fueron incluidas en el ensayo, respecto a las cuales se había demostrado que el comparador era más eficiente.

Las medidas de efectos sobre la salud que se emplean son otro punto crítico. El uso de medidas de resultados en la salud intermedias como pacientes controlados, años de vida ganados, días de enfermedad evitados, para los cuales no se cuenta de manera rutinaria un valor de referencia que refleje el costo por unidad de resultado que la sociedad esté dispuesta a pagar puede disminuir la relevancia del resultado para la toma de decisiones. El empleo de los años de vida ajustados por calidad como indicador final de resultados es una de las vías para fortalecer este aspecto. Sin embargo, puede que en el ensayo falle en la medida del cambio en este indicador cuando el horizonte temporal es demasiado corto.

Los pacientes que se incluyen en los ensayos clínicos, por lo general, no representan a toda la población que usará la terapia. No obstante, los productores suelen querer usar esos resultados para avalar el uso de la tecnología en población más general. Es este otro de los temas que puede socavar la utilidad de las evaluaciones económicas en el marco de los ensayos clínicos. Como la medida de costo-efectividad se basa en los resultados absolutos observados en los pacientes del ensayo, no se debe esperar una reproducción exacta de esta medida de eficiencia

cuando la tecnología se use en una población más amplia. Si la tasa del evento al que va dirigida la terapia es menor en la población general que la muestra utilizada en el estudio, se debe esperar que el costo-efectividad de la tecnología en población general fuera menos favorable que la observada en el ensayo. Sobre esta base se fundamenta la recomendación de realizar evaluación económica en ensayos clínicos con diseños pragmáticos que trabajen con poblaciones más similares a las que usarán la tecnología en la práctica habitual.

El tiempo de seguimiento definido para el ensayo clínico también es un parámetro clave al evaluar si la información económica obtenida tiene mayor o menor relevancia para la toma de decisiones. Contar con un tiempo de seguimiento suficiente que permita captar tanto los costos como los efectos relevantes desde el enfoque económico permite arribar a razones costo-efectividad robustas y muy similares a las que se observarían si el horizonte hubiese sido un poco mayor (Glick, 2015) por lo que las conclusiones serán más aportadoras para el debate público sobre el futuro uso de la tecnología.

El número de participantes en el ensayo es otro de los puntos álgidos cuando se evalúa la utilidad de una evaluación económica realizada como parte de un ensayo clínico. El tamaño de la muestra debe ser tal que permita la construcción de intervalos de confianza no solo para las variables clínicas sino para la razón costo-efectividad o en su defecto para el beneficio monetario neto. Precisiones para la estimación del tamaño de muestra en un ensayo clínico que incluya la determinación de la razón costo-efectividad están desarrolladas por Glick y colaboradores en el libro *Economic Evaluation in Clinical Trials* (Glick, 2015).

Recopilar datos sobre un conjunto suficientemente amplio de servicios médicos es también un elemento a considerar al diseñar un ensayo clínico que permita realizar una evaluación económica en su seno. No solo se deben incluir todos los servicios médicos que utilicen todos los pacientes o en su defecto una muestra aleatoria que participan en él, sino que estos deben recogerse en el mayor número de ámbitos o lugares de prestación posibles. De esta forma se sientan las bases para poder aseverar que la diferencia de costos observada en el ensayo representará la diferencia de costos real.

Además, en relación con el uso de los servicios médicos están los exámenes obligatorios por protocolo, así como el tratamiento intensivo de los resultados exigido por el protocolo, lo que en su conjunto afecta la eficiencia de la tecnología que se evalúa. Lo cual está en dependencia si el examen o tratamiento que se establece por protocolo es costo-efectivo en sí mismo o no, al tiempo que aleja los resultados de los que cabe esperar en condiciones de práctica habitual. Para evitar el efecto de estos exámenes y tratamientos obligatorios, las evaluaciones económicas deben realizarse en ensayos clínicos de preferencia naturalistas tanto como lo permita el proceso regulatorio.

Las estadísticas inapropiadas, la falta de tratamiento adecuado a los problemas derivados de la falta de datos y la falta de un análisis del tipo intención de tratar son otros de los elementos que pueden llevar a que las afirmaciones sobre la relación costo-efectividad sean poco convincentes.

Un obstáculo importante para el uso de los resultados de las evaluaciones económicas basadas en ensayos aparece cuando los datos no son propios del ámbito donde se debe tomar una decisión. En particular en los ensayos multipaíses los diseños deben permitir arribar a conclusiones de costo-efectividad para cada país, en tanto las instancias de decisión son independientes, lo cual no siempre es posible.

El cuidado de cada uno de estos aspectos si bien sientan pautas para garantizar un rigor metodológico no constituyen una camisa de fuerza y cada uno de ellos puede ser logrado en un gradiente continuo de posibilidades según las realidades prácticas donde se desarrollen los ensayos clínicos. Las evidencias derivadas de los ensayos clínicos serán fuertes mientras mayor número de estos atributos se cumplan mejor.

Finalmente ¿las evaluaciones económicas basadas en ensayos clínicos pudieran ser suficientes para generar la evidencia que defina una toma de decisiones en salud? Para la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de Norteamérica presentar los resultados del costo-efectividad medidos en dos ensayos bien diseñados es suficiente para decidir sobre la introducción o no de una tecnología (Glick, 2015). En todo caso que las estimaciones para el costo-efectividad sean lo suficiente robustas y se arribe a la conclusión que no se necesita más recopilación de pruebas, análisis de decisiones o síntesis, entonces la decisión puede tomarse basada solamente en este resultado. Sin embargo, no siempre es así. Generalmente estos resultados se combinan con los aportados por los análisis de decisión basados en modelos.

Evaluación económica en salud y ensayos clínicos: experiencia en Cuba

En Cuba, aunque no constituye un requisito regulatorio ni tampoco para el financiamiento de los nuevos productos, cada vez más se reconoce la necesidad de contar con información sobre la relación costo-beneficio de las tecnologías, en especial para la comercialización de los productos cubanos en el exterior.

Algunas evaluaciones económicas se han desarrollado en el último decenio a partir de datos obtenidos en ensayo clínico. En 2008 se realizó el análisis costo-eficacia del aceite ozonizado tópico *versus* crema mupirocina en

el tratamiento del impétigo en el que se demostró que el tratamiento con el fármaco de producción nacional resultó ser la alternativa de mayor eficiencia (Alfonso, 2008). Más recientemente, en 2016 y 2018, se llevó a cabo una evaluación económica también a partir de datos de ensayo clínico para el anticuerpo monoclonal nimotuzumab producido por el Centro de Inmunología Molecular y registrado para el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, para tumores de sistema nervioso central, esófago, páncreas y cáncer de pulmón de células no pequeñas. A este producto se le realizó una evaluación económica completa a partir de los datos generados en los ensayos clínicos en fase III y IV en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (Pérez, 2016; Pérez, 2018). El Heberprot P®, registrado para los pacientes de úlcera de pie diabético tiene realizada una evaluación económica parcial a partir de los resultados del ensayo clínico en fase III, sobre los costos generados por el tratamiento con este medicamento en los pacientes cubanos (Collazo Herrera, 2017), así como el tratamiento con Proctokinasa® para las hemorroides agudas (Leal Angulo, 2017).

A pesar de lo realizado, falta camino por recorrer en este sentido. Aun cuando el país cuenta con una guía para la realización de las evaluaciones económicas en salud (Gálvez, 2004) todavía la formación del personal en la temática y el uso de la guía debe ampliarse, en especial en el marco de los ensayos clínicos.

Realizar evaluaciones económicas en medicamentos brinda un matiz diferente a la investigación clínica en cuanto permite juzgar el interés social de un fármaco, basándose no solo en su costo, sino también en sus posibles beneficios adicionales, es decir, en su eficiencia. Por ello estas evaluaciones deben ser un punto de confluencia entre la industria farmacéutica, interesada en demostrar que sus productos son seguros, con calidad, eficaces y eficientes, y la administración del Sistema Nacional de Salud, interesada en promover la utilización de productos que cumplan esas características.

Bibliografía

Alfonso, K., Collazo, M., Fernández, M. y Ballagas C. (2008). Análisis costo-eficacia del aceite ozonizado tópico *versus* crema mupirocina en el tratamiento del impétigo. *Lat Am J Pharm*, 27(4), 512-518.

Badía, X. y Rovira, J. (1995). *Introducción a la evaluación económica de medicamentos y otras tecnologías sanitarias*. Madrid: Editorial Luzán.

Collazo Herrera, M., Sosa Lorenzo, I., González, L. F., García Díaz, D., y Miranda, B. C. (2017). Evaluación económica del tratamiento con Heberprot P® para las úlceras del pie diabético en el Centro de Atención al Diabético, La Habana, 2012–2041. *Pharmaco Economics Spanish Research Articles*, 14(2), 59-66.

Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L. and Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press.

Gálvez González, A. M. (2004). Guía metodológica para la evaluación económica en salud: Cuba, 2003. *Rev Cubana Salud Pública*, 30 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662004000100005&lng=es.

García Fariñas, A., Gálvez González. A. M. y García Rodríguez J. F. (2010). Aspectos metodológicos críticos en las evaluaciones económicas de salud en el contexto cubano. *Rev Cubana Salud Pública*, 36(3), 233-235. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662010000300007&lng=es.

García Fariñas, A., Marrero Araujo, M., Jiménez López, G., Gálvez González, A. M., Hernández Crespo, L. y Reyes Jiménez, A. (2016). Definiciones y clasificaciones básicas para el estudio de los costos en salud. *INFODIR*, 0(23). Disponible en: http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/193

Glick, H. A., Doshi, J. A, Sonnad, S. S. and Polsky, D. (2015). *Economic Evaluation in Clinical Trials*. Second edition. United Kingdom: Oxford University Press.

Groose, S. D. (2008). Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the $50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Rev*, 8, 165-178.

Henry, D. A., Hill, S. R. and Harris, A. (2005). Drug prices and value for money: the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*, 294, 2630-2632.

Khan I. (2016). *Design & Analysis of Clinical Trials for Economic Evaluation & Reimbursement: An Applied Approach Using SAS & STATA*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, LLC CRC Press.

Laporte, J. R. (2002). Principios básicos de la investigación clínica. Monografía de internet, pp. 27-54. Disponible en: https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/llibres/pbic.pdfhttp://www.icf.uab.es/llibre/pdf/cap-3.pdf

Leal Angulo, M. J., Collazo Herrera, M. y Hernández Bernal, F. (2017). Evaluación económica del tratamiento con Proctokinasa® para las hemorroides agudas en un ensayo clínico. Tesis de Maestria en Economía de la Salud. Escuela Nacional de Salud Pública.

Marseille, E., Larson, B., Kazi, D., Kahn, J. G., Rosen, S. (2015). Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*, 93(2), 118-124. DOI: http://dx.doi.org/10.2471/BLT.41.138206

Pérez, L., Collazo, M. M. and Iznaga, N. (2014). Importance of pharmacoeconomics in clinical trials with biotech products. *Rev Colomb Cienc Quím Farm*, 43(1), 101-118.

Pérez, L., Collazo, M. M., Iznaga, N., García, A. y Garay, O. U. (2018). Eficiencia del nimotuzumab en la atención a pacientes con cáncer de cabeza y cuello en Cuba. *Pharmaco Econ Span Res Artic*. DOI: doi.org/10.1007/s40277-018-0078-5

Pérez, L., Collazo, M., Iznaga, N. y Viada, C. (2016). Evaluación económica del tratamiento con nimotuzumab para el cáncer de cabeza y cuello en Cuba. *Pharmaco Econ Span Res Artic*, 13(4), 133-140.

Ramsey, S., Willke, R., Briggs, A., Brown, R. *et al.* (2005). Best practices for economic analysis along side clinical trials: an ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health*, 8, 521-533.

Sculpher, M. J., Claxton, K., Drummond, M. and McCabe, C. (2006). Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ*, 15, 677-687.

Soto, J. (2012). Incorporación de evaluaciones económicas en ensayos clínicos y diseños observacionales. En: *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias*. Madrid: Springer Healthcare Iberica, S.L., p. 41.

Stinnett, A. A. and Mullahy, J. (1998). Net health benefits: A new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making*, 18(Suppl.), S68-S80.

Valladares, A., González de Dios, J. y Sacristán, J. A. (2009). Evaluación económica en medicina (II): métodos de evaluación económica y manejo de la incertidumbre asociada. *Evid Pediatr*, 5, 5-88.

WHO (2018). Choosing interventions that are cost-effective. Geneva. Disponible en: http://www.who.int/choice/en

SECCIÓN XV. ESTUDIOS DE POSCOMERCIALIZACIÓN. SUS CARACTERÍSTICAS

Giset Jiménez López
Coordinador

Capítulo 42. Estudios de poscomercialización

Ismary Alfonso Orta
Giset Jiménez López

La farmacovigilancia sugiere el desarrollo de un sistema proactivo basado en una reevaluación continua del balance beneficio-riesgo de los medicamentos y la implementación de forma sistemática de planes de gestión de riesgos para los nuevos medicamentos. En este contexto surgieron los estudios posautorización que tienen por objetivo informar sobre las consecuencias de la utilización de productos sanitarios en condiciones reales de utilización.

Estos estudios se realizan después de la obtención de la autorización de comercialización otorgada por las autoridades reguladoras de medicamentos. Se pueden iniciar sobre la solicitud de la misma autoridad o por voluntad propia del laboratorio.

La escasa disponibilidad de datos de seguridad y de eficacia en la vida real en el momento de la llegada de los medicamentos en el mercado son las principales causas de realización de estudios posautorización. Esta falta de datos resulta en gran parte de los límites asociados a los ensayos clínicos y de las dificultades de extrapolación de sus resultados a la práctica clínica habitual.

Los participantes de los ensayos clínicos están seleccionados siguiendo unos criterios muy estrictos que permiten estudiar la eficacia del tratamiento y su seguridad en condiciones óptimas de utilización. Sin embargo, los medicamentos son habitualmente utilizados en una población y de una manera que difieren de la estudiada, ya sea parcial o totalmente.

Generalidades de los estudios de poscomercialización

Los estudios posautorización son conocidos también como estudios de fase IV y entran en el campo de la farmacoepidemiología.

Son conducidos después de la comercialización de los medicamentos y adoptan frecuentemente la metodología observacional (no intervencional). Pueden centrarse tanto en los pacientes (perfiles, acontecimientos y reacciones adversas a medicamentos) como en los prescriptores (hábitos de prescripción, selección de los pacientes y respeto de la indicación).

Son estudios que permiten de manera temprana obtener datos adicionales y con eso confirmar hipótesis originadas durante los estudios de aprobación o descubrir señales no presentadas durante los mismos. Este tipo de estudios desempeña, de igual manera, una función fundamental en la determinación del nivel de cobertura económica de estos productos.

El objetivo principal de estos estudios es documentar el perfil de seguridad de los productos sanitarios en condiciones reales de práctica clínica. Las informaciones recogidas contribuyen a la reevaluación del balance beneficio-riesgo y apoyan la toma de decisiones reglamentarias. Más específicamente los objetivos perseguidos por los estudios de seguridad posautorización son:

- Determinar la efectividad de los fármacos, es decir, sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedicación, la gravedad de la enfermedad o los factores relacionados con el estilo de vida.
- Confirmación del perfil de seguridad de un medicamento en la práctica clínica habitual: descripción o cuantificación de riesgos ya conocidos y descritos en la monografía del producto: vigilancia de la tasa de incidencia y de la gravedad, evaluación de su presencia en ciertas poblaciones particulares (pacientes mayores, niños y embarazadas).
- Identificación, descripción o cuantificación de nuevos riesgos en la práctica clínica habitual como interacciones medicamentosas y efectos inesperados (efecto terapéutico benéfico o nuevo acontecimiento adverso).
- Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos (dosis, duración del tratamiento y utilización apropiada) y sobre su eficiencia, es decir, la relación entre los resultados sanitarios y los recursos utilizados, utilizando análisis farmacoeconómicos, tales como los de costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio o comparación de costos.
- Indicador de la eficacia de las medidas de minimización de riesgos.
- Conocer los efectos de las intervenciones sanitarias desde la perspectiva de los pacientes: efecto de los fármacos sobre la calidad de vida de los pacientes o satisfacción de estos últimos con los tratamientos recibidos, entre otros.

Tipos de diseños

Los estudios posautorización pueden ser, según los objetivos perseguidos, ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales, los cuales son mucho más utilizados. En este capítulo de abordan los estudios observacionales dada su amplia utilidad y diversidad de diseños.

Los ensayos clínicos son algunas veces necesarios para poder determinar el mecanismo de producción de riesgos graves identificados durante los ensayos conduci-

dos en periodo de preaprobación. Otros tipos de estudios pueden también ser realizados en periodo posaprobación. Se trata especialmente de los estudios de farmacocinética, farmacodinamia, interacciones medicamentosas o interacciones entre alimentos y medicamentos que contribuyen a documentar el perfil de seguridad del medicamento.

Vigilancia activa

Es necesario hacer mención a la vigilancia activa, categoría de métodos que se basa en la utilización de procesos organizados y continuos de recolección de datos. Habitualmente la vigilancia realizada se basa en un número reducido de riesgos y permite una documentación relativamente completa de los casos. En el marco de los estudios de seguridad posautorización, la constitución de registros y la vigilancia de los acontecimientos relacionados con las prescripciones son a menudo utilizados.

Entre los tipos de vigilancia activa se cuenta con la vigilancia centinela en subgrupos de riesgo, mediante revisión de historias clínicas o entrevistas con pacientes y médicos se determina periódicamente la presencia de reacciones adversas a medicamentos u otros problemas relacionados con el uso de estos. Este sistema es muy eficiente en ambientes institucionales como hospitales, hogares geriátricos, centros de hemodiálisis, entre otros, donde además se cuenta con información paraclínica que complementa el estudio de los casos. Entre las desventajas se encuentran sesgos en la selección de la población para estudio y la selección de un pequeño número de pacientes. De manera general se subdividen en dos tipos:

- Sistemas centrados en el medicamento: cada país o localidad puede contar con una lista de medicamentos de vigilancia intensiva, generalmente integrada por fármacos de reciente incorporación al mercado de menos de cinco años o los que por alguna causa en particular ya sea interés de laboratorio productor o la presencia de alerta internacional motive su vigilancia.
- Sistemas centrados en el paciente: se pueden realizar a partir de listas de enfermedades orientadoras de sospechas de reacciones adversas medicamentosas de obligatorio reporte, ya que representan peligro para la vida del paciente, en servicios clínicos de asistencia con interés de establecer planes de minimización de riesgo de acuerdo con sus estadísticas de morbimortalidad y en poblaciones especiales de riesgo (recién nacidos, lactantes, niños, embarazadas, lactancia materna y ancianos), que por sus modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas su vigilancia sea de interés.

Son ejemplos de vigilancia activa son la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados, el análisis de estadísticas vitales y las bases de datos multipropósito, ya sea las que fusionan bases diferentes mediante un número de identificación común (*record-linkage-databases*) o las que recogen en una base global los tratamientos y las enfermedades (*physician-office-bassed*).

Reportes de casos y series de casos

Los reportes de casos y las series de casos no deben ser olvidados como diseños de estudios farmacoepidemiológicos. Para la farmacovigilancia tienen especial valor en la generación de hipótesis, que van a ser posteriormente investigadas con otros diseños.

El reporte de caso es la descripción de un evento adverso ocurrido en un paciente. Describen casos aislados sobre los acontecimientos adversos detectados bajo un determinado tratamiento farmacológico, fitofármacos o fitomedicamento, vacunas, entre otros, formulando de manera implícita la hipótesis de su causalidad.

En general, un caso aislado no permite establecer una relación causal, ya que no es posible descartar otras explicaciones.

Excepcionalmente pueden servir de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco provoca un efecto, estimulando la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversa. El caso adquiere más fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y reaparece al reintroducirla. La publicación de casos que describen sospechas de reacciones adversas medicamentosas es muy importante para la vigilancia poscomercialización.

La serie de casos es la descripción de varios reportes de casos juntos, en general con el mismo evento y la misma medicación sospechosa. Con las series de casos se refuerza la hipótesis de la relación entre la reacción adversa y el fármaco, y pueden generar una señal e incluso permiten comparar las características de los casos y obtener un perfil de la reacción adversa.

Estas contribuyen a confirmar la existencia de una relación, pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con la que se produce en la población expuesta.

Estudios transversales

De acuerdo con su nombre, los estudios transversales evalúan a una población en un punto específico de tiempo, transversalmente al mismo, y no longitudinalmente. Son como una foto, que cuenta qué pasó a través del tiempo. Los estudios transversales también son basados en poblaciones, como los de cohorte, pero toman la misma o una muestra, y van en búsqueda de los eventos de interés y las exposiciones.

Generan básicamente datos de prevalencia y pueden ser descriptivos o analíticos. Los descriptivos van a calcular solamente la prevalencia del evento de interés en la población estudiada. Los analíticos intentan comparar la prevalencia en la población expuesta y en la no expuesta, son los que sirven mejor a la farmacovigilancia.

Para la comparación de la prevalencia en el grupo expuesto y en el no expuesto se utiliza como estimador el *odds ratio* (OR) de la prevalencia, que es calculado de la misma forma que el riesgo relativo (RR) y estima la razón de tasas de incidencia de los estudios de cohorte.

Una de las limitaciones de los estudios transversales es el sesgo de antecedente-consecuencia. No es posible garantizar que la exposición haya ocurrido antes del evento de interés. Todo va a aparecer junto en la "foto". No hay un seguimiento desde una situación libre del evento hasta que ocurra, como en los estudios de cohorte. Otro factor que limita estos estudios es el hecho que no solamente la incidencia, pero también la duración del evento de interés, tienen influencia en su prevalencia. Si tiene corta duración su ocurrencia no va a ser detectada de la misma forma que un evento de larga duración cuando se analicen sus resultados.

Estudios ecológicos

Los estudios ecológicos no utilizan datos de pacientes individuales, trabajan con datos agregados buscando tendencias o asociaciones. El motivo puede ser reglas de confidencialidad de los datos o el costo de obtenerlos a nivel individualizado. Pueden, por ejemplo, revisar datos hospitalarios de la red pública, en busca de información sobre uso de un determinado medicamento y casos de una reacción adversa específica en cada uno, sin revisar los casos individualmente, a ver si hay alguna correlación de casos con el patrón de uso de los medicamentos en investigación.

Estudios caso-control

En los estudios caso-control son comparados dos grupos de pacientes, un grupo que haya presentado el evento adverso de interés ("caso") y un grupo comparable ("control"), en el cual se va a investigar la ocurrencia del mismo evento y qué factores pueden estar asociados a los eventos en los dos grupos, en general, con énfasis en el uso de una medicación sospechosa. Son especialmente utilizados para evaluación de eventos adversos raros, una vez que ya garantizan un grupo que tenga el evento adverso, y en la evaluación de eventos que tienen múltiples causas, las que pueden ser investigadas, a su vez, en los dos grupos. Tienen fuerte dependencia en la disponibilidad de datos en los registros de salud, por lo que en los países que tienen bases de datos de salud electrónicas, estas son utilizadas con frecuencia para ese tipo de estudio.

La selección de las poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada afección que se considere una reacción adversa, relacionada con uno o varios medicamentos, a partir de las historias clínicas y de entrevistas con los pacientes se recogen los datos sobre la exposición previa a uno o varios medicamentos y se comparan los riesgos relativos que el uso de un medicamento provoque esa enfermedad.

Entre sus inconvenientes se encuentran una mayor susceptibilidad a sufrir sesgos, no permiten estimar incidencias, solo facilitan el estudio de una enfermedad y los casos (pacientes diagnosticados con la reacción adversa) no son una muestra representativa de todos los pacientes, quedando fuera, habitualmente, los casos fatales y los no diagnosticados. La medida de asociación empleada en este tipo de estudio es el *odds ratio* o razón de ventajas, que se obtiene al comparar la frecuencia de exposición a la causa entre los casos con la frecuencia de exposición en personas donde el efecto no se ha producido, es decir, los controles. El *odds ratio* tiene igual interpretación que el riesgo relativo (medida de los estudios de cohorte).

Estudios de cohorte

En los estudios de cohorte ninguno de los pacientes ha presentado el evento a ser investigado en el inicio de los mismos. El grupo es entonces identificado en cuanto a la exposición y seguido hasta que presente el evento de interés, lo que permite la identificación temporal de la exposición y su cuantificación.

El uso de la medicación (inicio, dosis y duración) y la ausencia de medicación pueden entonces ser evaluados en relación a la ocurrencia del evento. En el estudio cohorte lo que se obtiene es el *risk ratio* o riesgo relativo, que es la tasa de riesgo de presentar el evento de interés de un grupo en relación a la tasa de presentar el evento en el otro.

Los riesgos en los grupos expuesto y no expuesto son las incidencias acumuladas en cada uno de los respectivos grupos. La incidencia acumulada mide la proporción de la población en riesgo que presenta el evento de interés en un periodo definido de tiempo y, en general, es medida en un periodo anual. Con eso mide el riesgo que tiene una persona de presentar el evento de interés en un periodo de tiempo predefinido.

Un riesgo relativo igual a 1,0 significa que el riesgo es igual en los dos grupos estudiados. Un riesgo relativo menor de 1,0 significa que el riesgo es menor en el grupo expuesto, y un riesgo relativo mayor de 1,0 significa que el riesgo es más grande en el grupo expuesto, de acuerdo con el numeral.

Un riesgo relativo de 3,0 quiere decir que el riesgo en el grupo expuesto es tres veces más grande que en el grupo no expuesto. El riesgo relativo puede ser calculado en diferentes momentos del estudio, en periodos de exposición distinta.

El concepto del riesgo relativo es más intuitivo y de más fácil comprensión, en general, que el del *odds ratio*. Los dos son medidas distintas y válidas del riesgo, por lo que no es posible decir que una es superior a la otra. Otros índices que pueden ser obtenidos en este diseño son la tasa de incidencia, la diferencia de tasas y la razón de tasas de incidencia.

La tasa de incidencia permite un cálculo con pacientes que ingresen y salgan del estudio en periodos distintos, una vez que va a medir utilizando el denominador persona-tiempo, una unidad que va considerar, por ejemplo, que una persona que permanezca un año en el estudio sea una persona-año, una persona que permanezca seis meses va a ser 0,5 persona-año y una que permanezca tres años, tres persona-años y así sucesivamente.

Las medidas de incidencia acumulada pueden ser comparadas buscando el aumento o disminución de la tasa del evento, de acuerdo con su ocurrencia en los grupos expuestos y no expuestos. La diferencia de tasas es obtenida con la sustracción de las mismas y evidencia la diferencia entre ellas. La razón de tasas de incidencia es obtenida a través su división y permite mostrar el aumento o disminución relativos del evento de interés de acuerdo con los grupos.

Los estudios de cohorte también pueden ser realizados de manera prospectiva o retrospectiva, la última, muchas veces limitada por la calidad de la información disponible en registros médicos hospitalarios o en bases de datos de salud. Pueden también ser cohortes abiertos o cerrados. Los abiertos incluyen a pacientes expuestos en cuanto empiecen el uso de la medicación y a los no expuestos en un periodo predeterminado, en estos se va a utilizar tasa de incidencia y persona-años.

La selección de los pacientes se realiza sobre la base de la exposición o no a un medicamento y permite detectar múltiples reacciones adversas. Permiten medir las variables de exposición de manera más precisa y conocer cómo varía en el tiempo. Son útiles para el estudio de los fármacos ampliamente prescritos para un uso prolongado.

Entre los inconvenientes de este diseño se encuentran el costo y que no son adecuados para el estudio de enfermedades con baja incidencia, porque se necesita el seguimiento de grandes cohortes y por periodos muy prolongados.

Estudios de casos y controles anidados en una cohorte

Los estudios caso-control anidados en una cohorte son estudios caso-control conducidos en una cohorte. Una vez establecida la cohorte se toman casos y controles de la misma, lo que hace que el estudio se vuelva más intenso que un estudio caso-control común, una vez que garantiza que todos los casos sean incidentes, siendo la población original del corte libre del evento de interés por definición.

El resultado es una población de estudio en la cual la contribución del grupo control en términos de persona-tiempo es prácticamente la misma del grupo caso, lo que permite realizar estudios con menos pacientes.

Estudios de casos cruzados

Son estudios en los cuales cada paciente participa del grupo expuesto y del grupo no expuesto, durante los cuales los eventos de interés son evaluados. Cada paciente sirve como su propio control, lo que elimina las diferencias naturalmente presentes entre los pacientes en cada grupo en otros diseños de estudios, reduciendo el sesgo de confusión. Por tal hecho, algunos sugieren que son los estudios observacionales más cercanos de los estudios clínicos aleatorizados.

La secuencia de participación es determinada por los pacientes y lo que se va a buscar es la exposición en un periodo inmediatamente antes del evento de interés y la exposición en un periodo que no anteceda el evento de interés.

Otros diseños

Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción

Este método consiste en identificar los pacientes que reciben un producto sanitario particular basándose en sus prescripciones. Esta identificación puede ser realizada a partir de los datos procedentes de las prescripciones electrónicas o gracias a una base de datos automatizada utilizada para el rembolso de los medicamentos (*claims database*).

Una vez que los pacientes se han identificado, un cuestionario de seguimiento se envía al médico prescriptor o al mismo paciente, con intervalos de tiempo regulares.

Este formulario tiene por objetivo recolectar informaciones variadas (datos demográficos del paciente, indicación, duración del tratamiento, posología, resultados clínicos, acontecimiento adverso, entre otros) que permitan describir las prácticas corrientes, así como caracterizar mejor el perfil de eficacia y de seguridad de un medicamento dado.

Los principales límites de este método son el marco reducido de las observaciones recogidas, las que son restringidas a los productos concernidos por el estudio y sufren de la obtención de respuestas parciales por parte de los médicos.

Es un ejemplo de sistema de vigilancia activa de medicamentos recientemente comercializado. Generalmente se identifica a los primeros 5 000 a 10 000 pacientes tratados con un nuevo medicamento, a partir de los datos de dispensación y se solicita a los médicos prescriptores que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa.

Permite generar y verificar hipótesis sobre nuevas reacciones adversas y establecer su incidencia. Este sistema se creó como complemento para el método de notificación espontánea, ya que permite una monitorización más profunda de un fármaco en los primeros años de su utilización.

Monitorización de acontecimientos en una cohorte

En este diseño los pacientes son identificados desde bases de datos institucionales con información acerca de la prescripción, y un cuestionario prediseñado es enviado periódicamente al médico tratante y al paciente para obtener información de su estado clínico, indicaciones de tratamiento, duración de la terapia, dosis, eventos clínicos y razones de descontinuación de la terapia. Sus limitaciones son las bajas tasas de respuesta de los médicos y el mantenimiento de la confidencialidad de la información. Igualmente se puede realizar vigilancia activa sobre grupos de pacientes específicos según patología o según un medicamento en particular, recolectando información periódica acerca de desarrollo de eventos clínicos, reacciones adversas o problemas relacionados con medicamentos. Este tipo de seguimiento es muy útil para examinar la seguridad de un medicamento indicado para condiciones específicas.

Estudios de utilización de medicamentos

La utilización de medicamentos se considera un indicador socio-sanitario, siendo los estudios de utilización de medicamentos la herramienta que permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención. La Organización Mundial de la Salud los define como "los que tratan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos, y prestan particular atención a las consecuencias médicas, sociales y económicas de dicho uso. Su objetivo general es conocer cuánto y cómo se utilizan los medicamentos por la población.

Los estudios de utilización de medicamentos se proponen describir las condiciones reales de utilización de los medicamentos en la práctica clínica corriente. El principal interés es la ampliación de la población expuesta respecto a la de los ensayos clínicos. En efecto, integran a todos los pacientes utilizando el medicamento o producto de salud y especialmente las personas mayores, las embarazadas, los niños, así como las poblaciones que suelen ser excluidas de los ensayos clínicos (pacientes con nefropatía o hepatopatía). Permiten una caracterización relativamente completa de los pacientes tratados por el medicamento de interés. También contribuyen a la evaluación de los factores que pueden potencialmente influir sobre los resultados clínicos.

Estos estudios suelen ser conducidos tras la sospecha de uso fuera de las condiciones definidas por la autorización de comercialización de los productos de salud. Asimismo, son de un gran interés por la evaluación del impacto de las diversas intervenciones acerca del uso de los productos de salud (mediatización, efecto de la política pública, entre otros).

Forman una etapa necesaria a la medida del impacto y constituyen elementos decisivos para la evaluación del balance beneficio-riesgo en un contexto de aumento constante del número de medicamentos en el mercado y de explosión de los costes relativos a su uso.

Los estudios de utilización pueden desarrollarse a través de diferentes países o regiones, tanto en población general como en una población especifica. Pretenden estimar la frecuencia de consumo de los medicamentos en la vida real y describir las modalidades de su uso mediante el análisis del comportamiento de los pacientes o de los prescriptores.

Por lo que estos estudios permiten analizar:

- La coherencia entre las condiciones de utilización de un producto durante los ensayos clínicos y las del terreno, en las condiciones reales de práctica clínica.
- La coherencia entre las recomendaciones de las autoridades de salud y la práctica corriente. Establecer un modelo del impacto de un producto de salud a partir de los datos de los ensayos clínicos adaptándolos a las condiciones de vida real observadas.
- Detectar los problemas relativos a la utilización de los medicamentos (uso inadecuado, abuso, utilización insuficiente) y sus determinantes.

  Los estudios de utilización de medicamentos pueden ser cuantitativos y cualitativos:

  Los estudios cuantitativos buscan cuantificar el estado del consumo de un medicamento y determinar tendencias a lo largo del tiempo a diferentes escalas (nacional, regional, local) teniendo en cuenta las características demográficas de las diferentes poblaciones incluidas (población general/grupos de riesgos). Los resultados de estos estudios son frecuentemente utilizados como denominadores para calcular las frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos. Los estudios de utilización cuantitativos pueden ser de gran ayuda

para vigilar una categoría específica de pacientes o los efectos de una política de salud pública elegida por las autoridades sanitarias. También son herramientas útiles para la industria farmacéutica, para organizar la producción y la distribución de un medicamento, así como para estimar la repercusión presupuestaria asociada a un medicamento.

– Por su parte los estudios cualitativos se focalizan en la descripción del uso de los medicamentos, así como la adecuación con las recomendaciones en términos de indicación, posología y adherencia. La identificación de los determinantes asociados a las diversas modalidades de uso también puede ser un objetivo (factor de protección y factor de riesgo). Los estudios de utilización cualitativos son muy apreciados en farmacovigilancia y constituyen un diseño de elección para los estudios posautorización, especialmente cuando el objetivo es valorar la eficacia de las medidas de minimización de los riesgos.

Los estudios de utilización de medicamentos se realizan tanto a nivel comunitario como hospitalario. Los principales tipos, según su objetivo y teniendo en cuenta el origen de los datos son:

– Estudios sobre la oferta de medicamentos: la fuente de información son los catálogos nacionales de especialidades farmacéuticas, las guías farmacoterapéuticas, entre otros. Permiten estudiar la calidad de la oferta y de la información que proporcionan las distintas fuentes.
– Estudios cuantitativos de consumo: las fuentes de información son las cifras de ventas del mercado obtenidas por empresas privadas, los datos suministrados por los bancos de datos de medicamentos. Con estos estudios se pueden estudiar tendencias comparadas de consumo.
– Estudios cualitativos de consumo: la fuente de información es la misma que en el caso de los estudios cuantitativos. Se analiza la calidad farmacológica intrínseca de los fármacos que se utilizan.
– Otros estudios cualitativos: la fuente de información la proporcionan las prescripciones médicas, los datos recogidos en impresos diseñados al efecto. El análisis se puede hacer a diferentes niveles: estudios de prescripción (se puede analizar la relación entre indicación y prescripción), estudios de dispensación (se puede estudiar la calidad de la dispensación, de la información al paciente), estudios de uso-administración (permiten valorar la calidad de uso de los medicamentos por el personal de enfermería, el cumplimiento por parte del paciente, la autoprescripción), estudios orientados a problemas (auditorías terapéuticas en que se analiza el uso de los fármacos de acuerdo con criterios estándar de uso correcto).

En general, las clasificaciones no agrupan los estudios de utilización de medicamentos en función del diseño epidemiológico sino de las distintas características de las variables principales del estudio. Así, un determinado estudio de esta clase puede pertenecer, dentro de una misma clasificación, a más de un tipo de estudio al analizar varios tipos de variables.

Estudios del mundo real. *Big Data*

El concepto *Big Data*, traducido como "datos masivos" o "datos a gran escala", ha sido acuñado por la ciencia computacional para describir una tecnología basada en la utilización de grandes conjuntos de datos para su conversión en información útil para diversos propósitos.

Los datos a gran escala pueden estar formados por datos genéticos, médicos, ambientales, económicos, geográficos o procedentes de las redes sociales y de comunicación. En ciencia, los datos bien estructurados y homogéneos representan una pequeña parte de los datos disponibles ya que existen muchos otros datos no estructurados dispersos generados a partir de estudios pequeños que representan una parte importante del conocimiento científico. La parte mayoritaria de los datos que forman el *Big Data* son de tipo observacional, también conocidos actualmente como "datos de la vida real".

Los registros de medicamentos adoptan la forma de estudios "de campo" para la obtención de datos primarios de manera prospectiva. Es frecuente que en el momento de su creación los registros no presenten objetivos formales, más allá de la adquisición de datos (o colecciones de muestras) para su exploración por estudios posteriores, por lo que el tamaño muestral o el tiempo de seguimiento puede ser indeterminado.

Esto hace que los registros farmacoepidemiológicos puedan ser fácilmente utilizados con fines espurios o promocionales y por este motivo deben ser objeto de mayor regulación por las autoridades sanitarias respecto a otras investigaciones. Cabe destacar que un número creciente de estos registros farmacoepidemiológicos están promovidos por la industria farmacéutica, a veces por requerimiento de las agencias reguladoras, y por tanto su continuidad está sujeta a su interés ya que es quien lo financia.

En este tipo de registros se reclutan cohortes de pacientes expuestos al medicamento del que es titular la compañía farmacéutica y frecuentemente no existe un grupo comparador (cohortes de pacientes expuestos al tratamiento estándar o a otros tratamientos alternativos) lo que imposibilita la inferencia causal. Por este motivo son prefe-

ribles los "registros de enfermos" centrados en la enfermedad y que incluyen datos de la totalidad de los tratamientos utilizados en la práctica clínica habitual.

La creación de registros requiere recursos económicos notables en relación con las muestras discretas de pacientes que son capaces de reclutar y, si bien pueden recabar datos muy precisos o de gran interés (como los resultados centrados en el paciente), su potencial está limitado al estudio de los efectos más evidentes, de mayor magnitud o más frecuentes. Además, se debe tener en cuenta las consideraciones legales y éticas para su realización.

En la actualidad puede que esté presente un cambio de paradigma en la investigación en ciencias de la salud, de una investigación clásica basada en la extrapolación de los hallazgos obtenidos en muestras discretas, a la investigación basada en el estudio de grandes muestras poblacionales. Sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo de sobreinformación, de evidencia fragmentada y es importante subrayar que los datos de la vida real no están en condiciones de sustituir a la evidencia experimental que proporcionan los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que en la actualidad constituyen la única manera fiable para la evaluación de las intervenciones de salud.

La utilización de los métodos epidemiológicos en este escenario es fundamental para el análisis del *Big Data* cuya naturaleza es mayoritariamente observacional y, por tanto, sujeta al sesgo y la confusión. Además, las técnicas metanalíticas pueden ser cada vez más importantes en la síntesis de la evidencia creciente. El manejo y aprovechamiento de estas fuentes de información en expansión para generar información útil constituye el próximo desafío para la aplicación de los métodos de investigación en la farmacoepidemiología moderna.

El futuro de la aprobación de productos farmacéuticos va a incluir la utilización frecuente y planificada de los estudios poscomercialización, lo que puede permitir su autorización más temprana en algunos casos, asegurando el seguimiento de la seguridad de forma más efectiva que con el uso de ensayos clínicos aleatorizados de seguridad.

Aspectos regulatorios de los estudios poscomercialización

Los estudios de seguridad poscomercialización es el término general para los estudios de farmacoepidemiología de seguridad que involucran a productos ya aprobados y pueden traer informaciones muy valiosas.

Cada vez más son utilizados en la Comunidad Europea, Estados Unidos y Japón. En Japón son obligatorios para todos los productos en los seis primeros meses posaprobación. En España era frecuente referirse a ellos como estudios fase IV o simplemente estudios de farmacovigilancia, pero con la actualización de la Directiva Europea 2001/83/CE, se les denomina genéricamente como *estudios posautorización*. Aunque un estudio posautorización puede adoptar la forma de un ensayo clínico, es frecuente emplear este nombre para hacer referencia a los que son de tipo observacional. Estos están regulados y definidos como "cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica o bien en condiciones normales de uso". Para que un estudio sea considerado como estudio posautorización, el medicamento o los medicamentos deben ser el factor de exposición fundamental investigado, deben prescribirse de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que está determinada por la práctica habitual de la medicina y claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplica a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizan métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Una vez presentado el protocolo a la autoridad reguladora española, se clasifica de esta manera:

- EPAS: estudio posautorización de seguridad.
- EPA-LA: estudio posautorización a requerimiento de las autoridades reguladoras. Estudio posautorización de tipo observacional que es una condición establecida en el momento de autorización de un medicamento, constituye una exigencia de la autoridad sanitaria para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento o forma parte del plan de gestión de riesgos que debe llevar a cabo el titular.
- EPA-OD: estudio posautorización de otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (casos y controles, transversales o retrospectivos).
- EPA-SP: estudio posautorización observacional de seguimiento prospectivo no incluido en las dos categorías anteriores.
- EPA-AS: estudio posautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo promovido por una administración sanitaria o financiado con fondos públicos.
- NO-EPA: estudio observacional no posautorización, en el que el medicamento no es el factor de exposición fundamental investigado.

En Cuba, en diciembre del 2015 el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos aprueba la Resolución No. 215/2015 que pone

en vigor la Regulación M-81-15 "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de uso humano".

Este documento, en su apartado 16. "Estudios posautorización observacionales y de seguridad" expone que la realización de estudios posautorización/estudios posautorización de seguridad debe ajustarse a un protocolo de investigación que debe incluir la metodología de investigación en salud.

El protocolo debe contar con estas partes:

- Introducción, antecedentes y problema de investigación.
- Metodología: tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión, principales variables, fuente de obtención de información, técnicas de análisis y presentación de resultados y consideraciones éticas.

El laboratorio productor debe presentar el protocolo del estudio a la sección de vigilancia del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos para su revisión y valoración de la pertinencia. En casos que amerite se realiza un taller de implementación del protocolo de investigación en las instituciones de salud donde se realizará el estudio.

Para los estudios de seguridad, las reacciones adversas notificadas deben registrarse en la base de datos de farmacovigilancia del titular de registro de medicamentos y ser enviada al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, con la periodicidad establecida, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica en su sección 16.4. En caso de presentarse una reacción grave o serie de casos debe comunicarse de forma expedita, de acuerdo con la resolución vigente.

Una vez concluido el estudio, el laboratorio productor debe presentar los resultados de la investigación a la sección de vigilancia del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos para la toma de medidas en caso que sea necesario.

El titular de registro de medicamentos debe tener un registro actualizado de los estudios posautorización realizados en el país de los que sea promotor y cada estudio debe contar con una carpeta en la que se encuentre el protocolo del estudio y el informe final de resultados del mismo. La misma puede ser auditada durante las inspecciones de farmacovigilancia.

El responsable de farmacovigilancia del laboratorio productor debe garantizar que los procedimientos de comunicación de eventos adversos son los adecuados, que los aspectos de seguridad están adecuadamente monitorizados y que se realizan de acuerdo a la normativa vigente. Además, debe conocer los informes de seguimiento y el informe final de los estudios observacionales y de seguridad que se realicen, así como cualquier evaluación intermedia de los resultados obtenidos.

Consideraciones finales

En la actualidad no existen medicamentos que estén exentos de todo riesgo y que solo proporcionen beneficios terapéuticos, por lo que se debe implementar un sistema de gestión de riesgo en medicamentos, en cada caso.

Con los estudios poscomercialización y la farmacoepidemiología es posible estudiar y comparar las frecuencias de eventos adversos entre grupos de pacientes o poblaciones, evaluar la probabilidad que un evento y factores relacionados al mismo ocurran en una misma población o entre poblaciones. Se puede formular una hipótesis e investigarla con el uso de diferentes metodologías, lo que ocurre más frecuentemente cuando una señal es generada y es necesario validarla y cuantificarla.

Un sistema de gestión de riesgos es un conjunto de actividades de farmacovigilancia y de intervenciones diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con los productos médicos, así como la evaluación de la efectividad de estas intervenciones.

Es un proceso continuo a lo largo de toda la vida del medicamento y las actividades que se emplean en su realización pueden variar en sus aspectos técnicos, científicos y legales, así como puede variar la información que se dispone y el nivel de percepción de un determinado riesgo.

Un buen servicio de gestión de la seguridad de medicamentos y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y la prevención de reacciones adversas e incluye a los estudios posautorización como parte de las actividades de minimización de riesgos, de ahí el impacto de un diseño adecuado que permita la toma de decisiones y la comunicación oportuna. Además, constituye una ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio-riesgo con una terapia segura y efectiva.

Bibliografía

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (2011). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica de Medicamentos de Uso Humano. Madrid.

Alfonso Orta, I., Jiménez López, G. (2010). Métodos de farmacovigilancia. En: *Farmacoepidemiología, uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia.

Álvarez Luna, F. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farmacoter*, 2(3), 129-136.

Bignone, M. I. y Schiaffino, S. (2016). *Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia*. Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas.

CECMED (2015). Resolución No. 215/2042. Regulación M 81-42. "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de uso humano".

de Abajo, F. J. y García del Pozo, J. (2007). Evaluación de estudios posautorización (EPA) de tipo observacional. Guías operativas para los Comités Éticos de Investigación Clínica. Disponible en: http://www.ficyt.es/oib/docs/evaluacionepas.pdf

EMA (2015). Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Module VIII-Post Authorization Safety Studies. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191779.pdf

Jiménez López, G., Alfonso Orta, I. (2010). Gestión del riesgo en Farmacovigilancia. En: *Farmacoepidemiología, uso racional de medicamentos*. La Habana: Editorial Academia.

Macías Saint-Gerons, D., de la Fuente Honrubia, C., de Andrés Trelles, F. y Catalá-López, F. (2016). Perspectiva futura de la farmacoepidemiología en la era del "big data" y la expansión de las fuentes de información. *Rev Esp Salud Pública*, 90, e1-e7.

OPS (2010). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento Técnico No. 5. Washington D.C.

Papale, R. M., Schiaffino, S. (2018). *Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia*. Edición Latinoamérica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas.

SECCIÓN XVI. PARTICULARIDADES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
Coordinador

Capítulo 43. Ensayos clínicos con productos naturales derivados de plantas para uso en humanos

Alberto Inocente Hernández Rodríguez
María Acelia Marrero Miragaya
Diadelis Remírez Figueredo

El ensayo clínico es una metodología de investigación. Además de las definiciones ya brindadas en el capítulo 5 se puede plantear que "constituye una herramienta científica metodológica que permite con su aplicación, evaluar el efecto/eficacia/efectividad o seguridad, así como la farmacocinética de una tecnología sanitaria que se pretende aplicar al ser humano" (Hernández *et al.*, 2017: 95). El objetivo a evaluar depende de la fase del desarrollo en que se encuentre el producto en investigación. En este caso esa tecnología es un fitomedicamento.

Es importante comprender que existe una diferencia, al menos en la temática de los ensayos clínicos, entre fitomedicamento y fitofármaco, dos términos muy utilizados como sinónimos que no lo son, por concepto. Hay literaturas que hacen sinónimos, los términos medicamentos y fármacos, en su sentido más amplio (Morón y Levi, 2002: 1), referidos a medicamentos sintéticos. La práctica ha hecho una extensión de esta terminología y cuando se refiere a productos de uso humano proveniente de plantas, sin distinguir el grado de procesamiento tecnológico del producto, le anteponen el prefijo fito y hacen sinónimos fitofármaco y fitomedicamento. No obstante, no resulta conveniente denominarle fitofármaco al producto para uso humano de origen vegetal que se ha decidido someterlo a un proceso clínico de investigación. En este caso ese producto de investigación se ha estudiado convenientemente y es un producto terminado con una forma farmacéutica definida y que ha sufrido un escalamiento semi-industrial o industrial. La denominación de fitofármaco se refiere más al principio activo o al complejo molecular natural y resulta un producto menos elaborado, sin la suficiente justificación científica para que sea sometido a un proceso de investigación clínico tipo ensayo clínico.

El ensayo clínico con un producto natural derivado de plantas, como cualquier otro producto sometido a este tipo de proceso de investigación clínica, debe cumplir con las diferentes exigencias metodológicas, normativas, éticas y legales, secciones IV, V, VI y XII, aunque tiene algunas particularidades aplicables a sus características como producto natural. Estas particularidades están relacionadas fundamentalmente con los aspectos metodológicos, ya que lo referido al cumplimiento de las fases del desarrollo del producto a las que se debe someter, las Buenas Prácticas Clínicas, la ética y los aspectos regulatorios, son muy similares al resto de los productos que se someten al proceso clínico de investigación.

Sin embargo hay que reconocer que aunque no dejan de tener reacciones adversas medicamentosas estas son en sentido general no tan severas o graves al ser humano, aunque pudieran serlo, depende de muchos factores, no solo del producto natural. Generalmente estas reacciones adversas medicamentosas se presentan en un menor grado y porcentaje y esto hace que para algunos de los elementos ya mencionados en las secciones antes referidas se pueda flexibilizar su aplicación, por ejemplo, en aspectos regulatorios específicos. No obstante, en este capítulo no será abordado este tema, sino, se exponen fundamentalmente aspectos metodológicos tales como:

- Determinación de la primera dosis del adulto.
- Particularidades sobre el protocolo.
- Tipo de diseño.
- Aplicabilidad de los pilares metodológicos a los ensayos clínicos con fitomedicamento en investigación.

Determinación de la primera dosis en el adulto

En el proceso de avance en el plan de desarrollo investigativo de la etapa preclínica a la clínica de un medicamento, sea sintético, biotecnológico o natural, hay un elemento fundamental que se debe investigar con la mayor precisión posible, la determinación de la primera dosis a administrar en el humano (véase acápite "Fase I del desarrollo clínico de un medicamento (tipo de ensayo de farmacología humana según ICH 1996)". Esto constituye un elemento fundamental para la organización del plan de desarrollo clínico de este tipo de producto de investigación. Resulta crucial, pues a partir de esta dosis determinada por el grupo de investigación del ensayo clínico en cuestión, se debe comenzar a diseñar el proceso de escalado de dosis para determinar la máxima dosis tolerada.

El abordaje de este conocimiento para el desarrollo de los ensayos clínicos con un producto natural cobra relevancia, pues hay investigadores y no pocos, que subestiman el desarrollo de los ensayos clínicos con productos naturales y en especial los derivados de plantas. Persiste la falsa teoría que por ser natural estos productos son inocuos y ya existe suficiente referencia de las posibles reacciones adversas que pueden producir (Ruíz Salvador, 2015). Este falso criterio trae como consecuencia estimar que no se debe ser muy preciso en determinar la primera dosis en el humano y se utilicen métodos no validados o no actualizados. Es por esta razón que se propone que para todos los productos naturales derivados de plantas a los que les sea necesario hacer escalado de dosis para determinar la dosis media tolerable, se utilice, preferiblemente, la metodología sugerida por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, 2005).

Protocolo: particularidades en ensayos clínicos con productos naturales derivados de plantas para uso en humanos

El protocolo es el instrumento metodológico que permite para cualquier tipo de investigación, desarrollarla de manera organizada y predefinida. Sin ello es imposible obtener resultados confiables, científicos y éticos (véase capítulo 5). Los ensayos clínicos con fitomedicamento no son una excepción.

De manera general, un ensayo clínico con un fitomedicamento puede planificarse utilizando el formato de las guías de protocolos sugeridos por las normas de Buenas Prácticas Clínicas (véase capítulo 4), y solo se sugiere que se le añada un acápite donde se describan un grupo de particularidades vinculadas al propio fitomedicamento. Estas sugerencias están recogidas en el Consort de ensayos clínicos con plantas medicinales (Gagnier, 2006).

A continuación se exponen los acápites particulares que deben quedar recogidos en un protocolo para un ensayo clínico con un fitomedicamento:

1. Intervención: descripción del fitomedicamento a estudiar.
   - 1.1. Identificación botánica de la planta: nombre binomial, nombre común y número de registro botánico.
   - 1.2. Nombre del fitomedicamento y centro productor propietario del fitomedicamento. Si el producto está registrado, número del registro y país donde fue realizado el ensayo clínico.
   - 1.3. Característica del fitomedicamento: parte de la planta utilizada para la producción del fitomedicamento o el extracto, si es seca o verde.
   - 1.4. Tipo y concentración del disolvente de extracción utilizado (por ejemplo: etanol al 80 %, agua al 100 %, glicerina al 90 %) y la relación del fármaco a base de extracto (extracto de fármaco: por ejemplo, 2: 1).
   - 1. 5. Método de autenticación de la materia prima, es decir, cómo se hace y por quién y números de lotes de la materia prima. Indicar si se conservó una muestra y, en caso afirmativo, dónde se guardó o se depositó y el número de referencia.
   - 1. 6. Dosis, régimen de dosis y descripción cuantitativa.
   - 1. 7. Dosificación del producto, la duración de la administración y cómo se determinaron.
   - 1. 8. Contenido de todos los componentes cuantificados del fitomedicamento (por ejemplo: peso, concentración, se puede dar como intervalo, cuando sea apropiado). Materiales añadidos tales como aglutinantes y otros excipientes (por ejemplo: 17 % de maltodextrina y 3 % de dióxido de silicio por cápsula).
   - 1. 9. Describir la estandarización, cantidad de constituyentes activos/ marcadores por unidad de dosificación o rango.
2. Pruebas cualitativas.
   - 2.1. Métodos utilizados para la determinación de los marcadores activos y analíticos: cromatográficos, espectroscópicos y si es posible, la huella digital química del producto (equipos y normas de referencia química) y quiénes lo realizaron (por ejemplo: nombre del laboratorio utilizado). Si se conservó o no una muestra del producto, es decir, muestra de retención, y, en caso afirmativo, dónde se mantiene o se deposita.
   - 2.2. Descripción de cualquier prueba especial/pruebas de pureza emprendidas (por ejemplo: pruebas de metales pesados u otros contaminantes). Qué componentes no deseados se eliminaron y cómo (métodos).
   - 2.3. Estandarización: qué (por ejemplo: qué componentes químico del producto) y cómo (por ejemplo: procesos químicos o biológicos realizados/ medidas funcionales de la actividad).
3. Cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección.

   Descripción de los principales requerimientos según las normas antes mencionadas.
   - 3.1. Procedencia del material vegetal: crecimiento silvestre en áreas naturales o plantas cultivadas y áreas o zonas de cultivo.
   - 3.2. Cumplimiento de cultivo agroecológico.
   - 3.3. Cumplimiento de manejo poscosecha.
   - 3.4. Cumplimiento del control de calidad de los medicamentos de origen vegetal. Descripción de las especificaciones de calidad que posibilitan la estandarización de la materia prima.

Este protocolo contempla tres elementos que no se abordan para otros tipos de medicamentos, los relacionados con la planta, los de calidad referentes a la identificación de los metabolitos o complejo molecular natural vinculados al efecto farmacológico y finalmente el cumplimiento de las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección (OMS, 2003). Cada uno de ellos tiene fundamental importancia para la realización de un ensayo clínico con un fitomedicamento y que generalmente son olvidados cuando se realiza un protocolo de este tipo, como, por ejemplo, no dejar definido la identificación botánica de la planta.

No cumplir con este aspecto puede traer como consecuencia estar utilizando una planta que realmente no es.

No ha sido poco frecuente la equivocación de familia, especie o género, por tanto, debe quedar bien definido en el protocolo la identificación y clasificación taxonómica con su nombre binomial correspondiente como nombre científico (género, especie, subespecie o variedad, autor y familia) y también el nombre común, para evitar confusiones. Se sugiere recoger el nombre del botánico que identificó el ejemplar. Además, se debe identificar en un herbario de referencia y recoger el nombre y lugar donde radica, así como el número del registro de la planta. Si no estuviera registrada se debe realizar su procesamiento para su colección en este, con el etiquetado correspondiente y datos requeridos. En los casos que sean posibles se pueden emplear técnicas de identificación molecular de ADN de la planta.

Otro elemento esencial que debe quedar explícito en el protocolo, son las pruebas cualitativas que permitieron definir el marcador activo (metabolito específico o complejo molecular natural) responsable del efecto farmacológico. Este elemento cobra en la actualidad una relevante importancia, ya que se ha podido demostrar que el principal problema que presentan los fitomedicamentos en la actualidad respecto a su eficacia y seguridad es no poder mantener de un lote a otro la estabilidad de las concentraciones de su marcador o marcadores activos (FDA, 2016), y por ello, la consistencia terapéutica. Es por esto que cada vez cobra más importancia la realización de la estandarización de los componentes activos de los extractos del fitomedicamento a través de la determinación de la huella digital de la planta (*fingerprint*). Se debe señalar que esta técnica no siempre se tiene disponible por lo costosa que resulta. Ante esta situación se recomienda la estandarización de todo el proceso de cultivo, cosecha y poscosecha, con determinación de metabolitos de la materia prima vegetal, previamente definidos, de manera que al menos se puede inferir que se está trabajando con una metería prima vegetal estandarizada a partir de su contenido metabólico.

Finalmente, otro elemento que muy pocos investigadores le brindan atención es que quede evidenciado en el protocolo el cumplimiento de las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección. Aunque resulta complejo asegurarlo, el cumplimiento de estas es el elemento de mayor importancia en las investigaciones con plantas medicinales, tanto preclínica como clínica. La razón es que las plantas medicinales son seres vivos, que nacen, se desarrollan y mueren. Su existencia está definida por procesos fisiológicos propios de la planta. Estos procesos son los que garantizan la existencia de los metabolitos o complejos metabólicos responsables de su eficacia y seguridad cuando se administran como fitomedicamentos en el ser humano. Si no se conoce el momento en el cual esos metabolitos están en su máxima concentración y cuál es su comportamiento una vez que la planta es cosechada es posible que se esté procesando una materia prima vegetal que no cuente con las concentraciones de los metabolitos que interesan como fitomedicamento y, por tanto, no se puedan alcanzar de manera estandarizada en la forma farmacéutica terminada. Si a lo anterior se le suma no poder realizar una adecuada estandarización de los marcadores activos, a través de huella digital de la planta, los resultados pueden no ser los esperados, por tanto, se puede estar planificando un estudio condenado al fracaso.

De aquí la importancia que queden especificado estos tres aspectos en la guía de protocolo de un ensayo clínico para la evaluación de un fitomedicamento. Cuba, a través del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, cuenta en sus procedimientos normalizados de trabajo, una guía de protocolo que cumple con estas particularidades y se han comenzado a utilizar para dos ensayos clínicos que se han organizado con la moringa y un producto sanitario de la empresa Italiana Aboca denominado Colilen.

Diseños metodológicos para los ensayos con fitomedicamentos

Los diseños metodológicos para los ensayos clínicos se han abordado en el capítulo 7. Estos diseños son aplicables de manera general a los ensayos clínicos de productos naturales derivados de plantas, fundamentalmente para los estudios exploratorios, por lo que no se desarrollan en este acápite. Sin embargo, por las características que presentan los fitomedicamentos, de no tener en la actualidad, generalmente, una adecuada consistencia terapéutica (véase Glosario), es que se desarrolla en este acápite, solo la propuesta de diseño de ensayos clínicos para ensayos pivotales o ensayos clínicos confirmatorios, los llamados *estudios de comparación de efectos de lotes*, recomendados por la Food and Drug Administration (FDA, 2016: 20).

Primero se debe esclarecer por qué la necesidad de realizar este tipo de diseño, particularmente en ensayos clínicos con fitomedicamentos. Después de años de experiencia de estudios con este tipo de medicamentos se ha planteado en la actualidad una nueva filosofía de calidad, la consistencia terapéutica (más allá de lo que se conoce hasta ahora como calidad farmacéutica), que aunque surgió para ser aplicada a los productos registrados y en comercialización, transita como un eje vertical de calidad, durante todos los procesos de investigación para este tipo de producto debido a sus características particulares.

Garantizar la estandarización con la determinación del rango de la concentración de los marcadores activos responsables del efecto farmacológico, constituye un elemento de importancia crucial para garantizar la consistencia terapéutica, pero resulta complicado en este tipo de producto por estar constituido de manera general por un conjunto de estructuras o fitocomplejos.

Este tipo de estandarización no es, generalmente, un gran problema para un medicamento de síntesis, pero si para los fitomedicamentos. En la mayoría de las ocasiones no se logra y provoca que en muchos casos no se puedan mantener los resultados de un estudio a otro. Resulta complejo garantizar de lote a lote una concentración en un rango estandarizado de los componentes responsables del efecto farmacológico.

Por tanto, es muy necesario declarar un método que garantice la determinación del marcador activo identificado antes de iniciar cada una de los estudios de investigación, tanto no clínicos como clínicos. Los métodos más frecuentes utilizados son los cromatográficos y espectroscópicos, pero **si** es posible se prefiere utilizar la huella digital del fitocomplejo o *fingerprint*. Estas técnicas en su conjunto permiten la aplicación de la metabolómica. Como garantía de la estandarización necesaria lote a lote se deben guardar las evidencias correspondientes.

Como no siempre puede ser garantizada y evidenciada la estandarización lote a lote de los marcadores activos o principios activos, se debe realizar para el registro el ensayo clínico confirmatorio, según la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, un diseño de evaluación de efecto de lotes (FDA, 2016: 20-21). Consiste en un estudio paralelo controlado, aleatorizado y, si es posible, enmascarado, donde se compare el medicamento *gold standar, con* al menos tres lotes diferentes del producto natural en estudio, o sea, un estudio de cuatro brazos en paralelo, donde se pueda determinar que los grupos del producto en estudio son superiores (si el diseño es de superioridad) o no inferiores (si el diseño es de no inferioridad) (véase acápite "Tipos de comparaciones") respecto al grupo control y que a su vez no sean significativamente diferente entre ellos. Un diseño de este tipo no solo garantiza que los lotes para el estudio no son diferentes significativamente en los metabolitos responsables del efecto/eficacia terapéutica, sino que el proceso de producción mediante el que se obtuvieron los lotes está estandarizado y siempre que se haga el mismo proceso, se obtendrán lotes que tendrán la misma consistencia terapéutica. Todo ello permite que una vez registrado y comercializado el fitomedicamento se garanticen la repetitividad de la eficacia y seguridad, lote a lote. Este tipo de diseño ya se está aplicando en Cuba en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, para ensayos clínicos con productos naturales de origen vegetal (Fig. 43.1).

El promotor, para este tipo de investigación, debe garantizar que durante todo el estudio se utilicen los mismos lotes, definidos para el ensayo y que conforman los diferentes brazos de comparación. Esto permite realizar el análisis del efecto de lotes sobre la variable principal de respuesta, lo que ayudaría al promotor a conocer hasta qué punto las variaciones de los componentes del fitomedicamento tienen relevancia clínica o no, en que rango se producen estas y que magnitud de variación debe ser aceptada para que se mantenga la consistencia terapéutica y así garantizar la eficacia y la seguridad del fitomedicamento.

Otro tipo de diseño que se considera útil para ensayos clínicos con un producto natural derivado de plantas son los diseños adaptativos. Estos cada vez cobran más interés y aplicación en los ensayos clínicos de productos sintéticos y biológicos, ya que disminuyen el tiempo para el registro y significativamente los costos, sin modificar los elementos de calidad y confiabilidad de los resultados. Estos diseños han sido aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos, como la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento.

Por estas razones, si son de utilidad en productos de mayores riesgos para los pacientes, tiene que ser por tanto de mucha utilidad para los fitomedicamento en investigación, si se tiene en cuenta que estos tienden en general a tener menos eventos adversos. Un abordaje de mayor profundidad sobre los estudios adaptativos se realiza en el acápite "Diseños adaptativos".

No olvidar que independientemente del diseño que se utilice, no se puede dejar de realizar para un estudio confirmatorio, el análisis de lote.

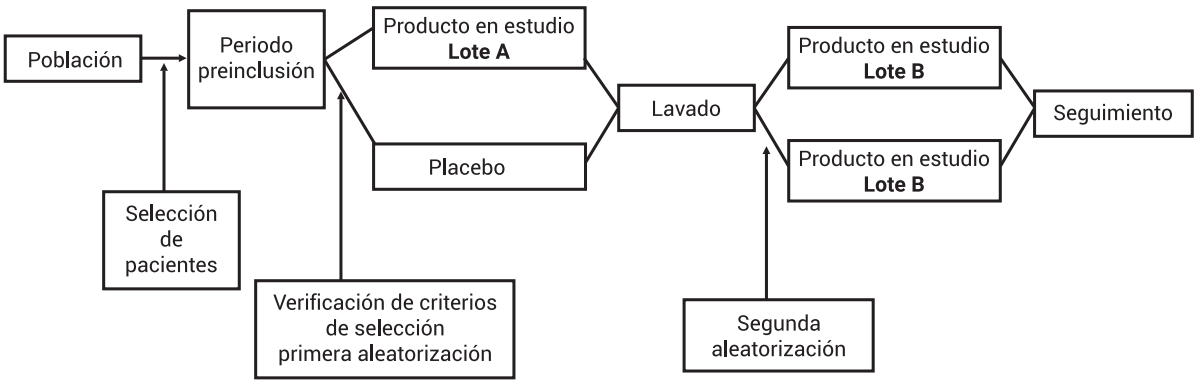


Fig. 43.1. Comparación de los lotes A, B y C utilizando diseño modificado de "diseño de estudio de inicio retrasado" (D'Agostino, 2009).

Aplicación de los pilares metodológicos a los ensayos clínicos con fitomedicamentos en investigación

La aplicación de los pilares metodológicos del ensayo a un producto natural derivado de plantas con indicación en el humano es un tema controversial en la actualidad, pues hay quienes plantean que son totalmente aplicables, otros van al extremo opuesto, que por ser productos naturales no es necesaria en este tipo de investigación pues hay suficiente evidencia ancestral en su utilización y otros consideran que los pilares metodológicos de los ensayos clínicos tal y como está concebido su aplicación a otros tipo de medicamentos no son aplicables a un fitomedicamento en investigación (Parveen *et al.*, 2015) y, además, plantean que no es adecuado la aplicación de criterios de inclusión y exclusión a partir de un diagnóstico alopático en este tipo de estudio.

Se coincide en cierta medida con Parven y colaboradores, pues realmente no se puede extrapolar completamente la metodología del ensayo clínico a la investigación clínica de un producto natural tipo planta medicinal para su indicación médica en el humano. Sin embargo, si es necesaria su utilización con sus adaptaciones específicas para lograr la evidencia científica exigida. Su no aplicabilidad en los estudios confirmatorios e inclusive en los estudios exploratorios de fase tardía, no garantizaría poder comprobar de manera adecuada su eficacia y seguridad para su registro sanitario

La necesidad o no de aplicar esta metodología con la flexibilidad necesaria, ajustada a este tipo de productos radica en que existen diferentes tipos de productos naturales derivados de plantas que se clasifican en cuatro grupos (Hernández Rodríguez, 2017):

- Tipo A: los que se utilizan de manera natural siguiendo las formas y condiciones de uso tradicional para indicaciones de afecciones fundamentalmente agudas y leves.
- Tipo B: los que son registrado como suplementos dietéticos y se utilizan como tal, no para una indicación médica determinada.
- Tipo C: los que tienen una preparación magistral, galénica o semi industrial y se utilizan para indicaciones fundamentalmente agudas y leves.
- Tipo D: los que constituyen un fitomedicamento nuevo, tienen una forma farmacéutica terminada que se produce en escalado industrial y tienen indicaciones precisas para enfermedades agudas o crónicas, en cualquier grado de intensidad y tienden a ser una nueva alternativa en el mercado.

Al asumirse esta clasificación, los productos del grupo D, cumplen todos los requerimientos de un fitomedicamento y, por tanto, no son un complemento a una terapéutica, se convierten en una nueva opción terapéutica para abordar una enfermedad determinada independiente del grado de gravedad en que se presente, en este caso es aplicable la metodología del ensayo clínico con sus adaptaciones propias para este tipo de productos. No se debe olvidar que este producto tiene sus propias características de medicamento natural nuevo de origen vegetal, que a diferencia de uno de síntesis, su marcador activo no es un principio aislado, sino un conjunto de metabolitos previamente estandarizados con métodos definidos para una forma farmacéutica de un producto terminado industrial y su abordaje desde el punto de vista investigativo y regulatorio puede resultar más complejo y diferente que lo planteado para un producto de síntesis e incluso biotecnológico.

Teniendo presente este enfoque no resulta adecuado aplicar los procedimientos o metodologías actualmente planteadas que tratan de adaptar los elementos metodológicos de los ensayos clínicos a productos provenientes de plantas, como son:

- El método de doble clasificación (*Double Classification Method*) de Jonas y Linde (Parveen *et al.*, 2015) se utiliza para la selección de pacientes para un ensayo clínico. Se aplican primero criterios diagnósticos alopáticos y después de esa primera selección se les aplica a los seleccionados criterios diagnóstico de la medicina holística. El tratamiento es aplicado de acuerdo con los criterios tradicionales y la variable principal de respuesta es evaluada según criterios de ambos sistemas.
- En el método de aleatorización parcial (*Partial Randomization*) de Brewin y Bradley (Parveen *et al.*, 2015) a los pacientes se le da a escoger las opciones terapéuticas a evaluar que prefieren, los que decidieron una opción reciben el tratamiento preferido, los que no tienen preferencia se aleatorizan. Este método trata de justificar la importancia que tiene el efecto placebo en la medicina holística.

Estos métodos pueden ser aplicables después de un análisis pormenorizado del equipo multidisciplinario de investigación a los productos provenientes de plantas que se definen como categoría A en la clasificación.

Se han abordado los elementos metodológicos de ensayos clínicos que diferencian este tipo de estudio con un producto natural derivado de planta para uso humano y, de otros productos, como son los de síntesis químicas, y biotecnológicos. Para profundizar algo más en este complejo tema se pueden revisar la bibliografía (Hernández y colaboradores, 2017).

Capítulo 44. Ensayos clínicos en vacunas profilácticas

Nivaldo Linares Pérez
María Eugenia Toledo Romaní

Las vacunas como estrategias de salud pública: impacto y retos en su desarrollo

Existen dos medidas en salud pública que han tenido un extraordinario impacto en la salud mundial a lo largo de los años: la potabilización del agua y la vacunación.

El reconocido impacto de las vacunas se ha basado en:

- Su contribución al aumento de la esperanza de vida desde el siglo xx.
- La erradicación, eliminación o considerable reducción de la incidencia de enfermedades prevenibles por vacunas como la viruela, sarampión, paperas, rubéola, polio o la enfermedad neumocócica.
- La prevención de enfermedades potencialmente mortales como la vacuna contra el virus del papiloma humano.

Sin embargo, en la actualidad persisten retos para necesidades específicas de la salud como son:

- Las poblaciones especificas (personas de la tercera edad).
- Enfermedades especificas (VIH, hepatitis C y dengue).
- Producciones de cantidades limitadas (pandemia de influenza).

Después de más de 200 años del descubrimiento de las vacunas se reconocen barreras potenciales para el desarrollo de nuevos candidatos:

- Culturales: aceptación de la vacuna debido a razones religiosas o éticas.
- Técnicas: descubrimiento del antígeno óptimo y apropiado, y proceso de manufactura a gran escala.
- Económicas: costo del desarrollo de la vacuna en relación con ganancias potenciales (poblaciones especiales) y acceso limitado de la vacuna en todo el mundo.
- Regulatorias: prohibición de productos (ciertos materiales derivados de animales), falta de correlación entre inmunidad y protección contra la enfermedad y posibilidad de efectuar un ensayo clínico en áreas de poca incidencia.
- Legales: derechos de propiedad intelectual; litigios asociados con eventos adversos

El tiempo proyectado desde el inicio del desarrollo de una vacuna hasta su aprobación para uso en humanos se extiende como promedio entre 12 y 14 años. En esto influye no solo la complejidad tecnológica, sino también la complejidad en el proceso de evaluación establecida según los marcos regulatorios:

- El marco de evaluación de las vacunas preventivas concebido en fases secuenciales que transitan por:
  - Fase I: evaluación enfocada en seguridad (más inmunogenicidad) de la vacuna candidata en docenas de voluntarios sanos (y a bajo riesgo de la enfermedad). Puede incluir estudios evaluando diferentes niveles de dosis o esquemas de tratamiento.
  - Fase II: evaluación de inmunogenicidad. Aporta evidencias sobre la capacidad de la vacuna para generar respuesta inmune protectora. Puede servir para probar el concepto de la nueva vacuna (fase IIb). Incluye pruebas de validación para uso en estudios en fase III. Se incluyen por lo general cientos de voluntarios.
  - Fase III: provee evidencia estadística de la eficacia de la vacuna candidata en la población objetivo (miles de pacientes). Uso de criterios de valoración clínica o marcadores inmunológicos aprobados (que son correlacionados con protección inmunológica). Demuestra la eficacia de la vacuna de varios lotes de origen y el uso concomitante con otras vacunas.
  - Fase IV: confirma la efectividad de la vacuna y el perfil de seguridad. Generalmente se consideran estudios poscomercialización.
- Problemas logísticos/operacionales relacionados a los estudios clínicos sobre todo en las fases II y III: aunque las fases II y III se intentan mantener "condiciones controladas" para la conducción de estudios de inmunogenicidad y eficacia se requiere el involucramiento de largas cohortes de personas sanas y la vinculación de servicios de salud de la atención primaria y secundaria. La limitación de recursos humanos, materiales o las contingencias en el enfrentamiento a otros problemas prioritarios de salud influye significativamente en bajas tasas de captaciones, retraso en los cronogramas previstos para los ensayos y seguimiento exhaustivo de los eventos adversos (basados en la vigilancia pasiva).
- Selección de la población meta: la población meta de los ensayos de vacunas preventivas muchas veces corresponde al grupo de niños lactantes. Las características inmunológicas y de manejo requeridas en el primer año de vida generan restricciones y rigurosidad en la verificación de los criterios de inclusión y exclusión. Debido a las tasas de salida y abandono durante los estudios, generalmente en la estimación del tamaño muestral, se considera entre el 30 % y el 50 % de pérdidas. Cuando se trata de estudios multicéntricos

o que requieren representatividad de región/país se incrementa significativamente el número de pacientes, de sitios clínicos y de personal involucrado.

- Reclutamiento y retención de los sujetos para el estudio: demostrar los beneficios para los pacientes involucrados en un estudio clínico de vacunas preventivas, donde se incorporan personas sanas, resulta extremadamente complejo. Se requiere de tiempo para el reclutamiento y la obtención del consentimiento informado en cumplimiento de todos los procedimientos establecidos en los protocolos
- Recolección de datos del ensayo: el proceso riguroso y estandarizado de recogida de datos de los ensayos clínicos, sobre todo para la evaluación de seguridad hasta 30 días posteriores a la administración del inmunógeno se hace más complejo en los estudios de fase II y III, mucho más cuando se han incluido varios sitios de ensayo. Esto implica, además del aseguramiento en términos de recursos y equipamiento, la capacitación continua del personal por fluctuaciones sobre todo en estudios con una duración que supera los seis meses. Por otra parte, se requiere de una actividad minuciosa y sistemática de monitoreo del proceso de captación de datos y clasificación de los eventos adversos. La automatización, conservación y acceso en tiempo real a la información para retroalimentar a los promotores y agencia reguladora también resulta engorroso asociado a limitaciones tecnológicas.
- Envío, almacenamiento y manejo de las vacunas: la conservación de la cadena de frío de las vacunas que se utilizan en ensayos clínicos, además de constituir una exigencia para el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas, necesita ser evidenciado y monitoreado en toda la cadena de manejo de los productos de investigación. Este proceso requiere entrenamiento continuo del personal en los estudios multicéntricos.
- Recolección, envío, almacenamiento y evaluación de las muestras del estudio: los procedimientos para recolección, envío y almacenamiento de muestra necesitan ser protocolizados de manera particular para cada ensayo de vacunas. El cumplimiento de los procedimientos debe ajustarse a las condiciones de cada sitio de ensayo. Las desviaciones en su cumplimiento deben ser consultadas y documentadas. Los imprevistos relacionados con demora en los traslados o fallas eléctricas necesitan ser asegurados para que no afecten la calidad de las muestras. Hasta su evaluación, las muestras deben ser conservadas en las condiciones y temperaturas óptimas requeridas y establecidas en el protocolo del estudio. El control de calidad de las determinaciones por laboratorios de ensayo (referencia) previamente identificados debe ser de estricto cumplimiento.

Grandes hitos de la vaccinología cubana: necesidad de salud y logros de la biotecnología

Solamente a manera de síntesis se presentan documentos publicados en 2011 y 2017, respectivamente, que muestran las mejores evidencias que soportan el desarrollo de vacunas cubanas como respuesta a problemas de salud pública y en línea con estrategias regionales y globales. También como alternativa a las limitaciones financieras por los elevados precios del mercado o las imposibilidades de adquisición como consecuencia de una política bloqueo que se extiende ya por más de 60 años.

En este acápite se hace referencia a cuatro vacunas que a juicio de expertos como el doctor Miguel Ángel Galindo Sardiñas han representado los grandes hitos de la vaccinología cubana.

Sin embargo, mediado por el nivel de conocimientos científicos y exigencias regulatorias de cada momento, la necesidad urgente de abordar problemas de salud y la propia naturaleza y complejidad de los candidatos vacunales, el proceso de construcción de la evidencia para su registro, uso y comercialización se ha abordado de manera diferente.

Para poner en perspectiva los avances en términos de retos en la evaluación, se sintetizan las etapas de evaluación clínica/tipos de estudios y los principales resultados que han conformado el cuerpo de evidencias de estas vacunas preventivas cubanas.

Vacuna polisacarídica antimeningocócica BC (Vamengo®) y la epidemia cubana de meningitis B

Desde 1979 se reportaban en Cuba incrementos en las tasas de incidencia y mortalidad de la meningitis por meningococo. En 1982 ocurre una desbastadora epidemia que afectó fundamentalmente la población infantil con tasas de incidencia de 12,8 por 100 000 y elevada mortalidad (2 por 100 000 habitantes).

Como estrategia de control se licenció y utilizó la vacuna cubana contra meningococo B y C (Vamengo). El desarrollo acelerado y la evaluación de esta vacuna se completa en apenas seis años. Incluyó un estudio de portadores nasofaríngeos para conocer los serotipos circulantes en la población cubana y la creación de un grupo de investigación liderado por el Instituto Finlay, que ante la no existencia de una vacuna en el mercado culminó utilizando una estrategia acelerada para el desarrollo farmacológico y los ensayos clínicos fase I, II y III que permitieron su registro sanitario demostrada su seguridad y inmunogenicidad (actividad bactericida).

A través de una campaña masiva se vacunó a toda la población de 3 meses a 24 años de edad. Ya para 1991 se incorporó al Programa Nacional de Inmunizaciones del país, administrándose a niños entre tres y cinco meses de edad.

A través de la vigilancia de series de casos confirmados por el laboratorio como parte del Programa de Síndromes Neurológicos Infecciosos se ha monitoreado el impacto en la reducción de las tasas de incidencia en la población infantil menor de seis años. La incidencia en el país se ha reducido drástica y sostenidamente, reportándose valores inferiores a 0,1 por 100 000 habitantes. La cobertura promedio para esta enfermedad supera el 95 %.

Vacuna recombinante contra la hepatitis B (Heberbiovac HB®) y su impacto en la salud materno infantil

Por su impacto a nivel global, desde finales de la década de los años noventa la Organización Mundial de la Salud fijó entre las metas para la eliminación de la hepatitis B:

- La vacunación universal en programas nacionales de inmunización en 1997.
- La inmunización de todos los recién nacidos en las primeras 24 h en 2009.
- Al menos 50 % de cobertura para la tercera dosis de la vacuna en 2020.
- La eliminación de la transmisión madre-hijo en 2030 con cobertura de vacunación al nacer de 80 %.

En Cuba la inmunización universal de los menores de un año se introdujo dos años antes de lo previsto en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud utilizando una vacuna cubana de subunidades obtenida por la tecnología del ADN recombinante (Heberbiovac HB®).

La decisión de iniciar el desarrollo de esta vacuna fue tomada en 1985 y fue asumida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Después de cumplimentar las diferentes fases de desarrollo y evaluación preclínica fueron conducidos los estudios de fase I (seguridad) en adultos voluntarios sanos.

Posteriormente y en respuesta a las exigencias regulatorias para su registro y uso en población general y grupos especiales, fueron conducidos estudios de seguridad e inmunogenicidad en adultos sanos, adolescentes, recién nacidos e hijos de madres infectadas por el virus de la hepatitis B.

La introducción en el programa de vacunación de Cuba se fija en 1992 e incluyó la vacunación universal del recién nacido, la vacunación de la cohorte de menores de 20 años que se completó en el 2000 y la vacunación de grupos de riesgo. En el control de la transmisión madre-hijo se pesquisa el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en las gestantes y los hijos de las madres positivas reciben cuatro dosis de la vacuna.

Ya para 2006 se había conseguido reducir la incidencia de la enfermedad en un 99 % respecto a 1992. Las coberturas para esta enfermedad superan el 97 %.

Para el monitoreo del impacto en el largo plazo se mantiene la vigilancia poslicenciamiento que utiliza como fuente de información los datos de enfermedad y muerte recogidos por la Dirección de Estadística del Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Vacuna sintética contra *Haemophilus influenzae* (Quimi-Hib®) y su impacto en las muertes por meningitis y las secuelas evitadas

En la década de los años noventa del siglo xx el *Haemophilus influenzae* constituía en Cuba una de las primeras causas de meningitis bacterianas y otras enfermedades invasivas como sepsis, neumonías, epiglotitis y osteomielitis. Además de las secuelas graves como sordera y parálisis cerebral infantil como consecuencias de episodios de meningoencefalitis por esta bacteria.

En 1999 se introdujo en Cuba la vacunación constatándose una reducción de de 1,5 por 100 000 habitantes a 0,9 por 100 000 habitantes en 2001.

El proyecto cubano para obtención de una vacuna sintética contra *Haemophilus influenzae* se inició en 1989 en colaboración entre el Laboratorio de Antígenos Sintéticos de la Universidad de La Habana y el Centro Nacional de Biopreparados. En etapas sucesivas y dada la complejidad tecnológica para su desarrollo y evaluación se fueron incorporando otros Institutos y Centros de investigación como el Instituto Finlay y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

La complejidad en la evaluación pasó por la integración de varios centros y unidades del Sistema Nacional de Salud y la imposibilidad de conducir estudios de eficacia clínica debido a las bajas tasas de incidencia ya generadas por la introducción de una vacuna comercial en 1998.

El cuerpo de evidencias se conformó a partir de estudios de seguridad, inmunogenicidad, capacidad de refuerzo y consistencia de lotes. Fueron conducidos en adultos sanos, niños preescolares y lactantes de dos meses que constituyen el grupo meta principal de la vacunación.

Para el 2003 Cuba contaba con el registro de la primera vacuna del mundo obtenida por síntesis química, que además de su impacto en la salud infantil, representó un salto cualitativo en la vaccinología y un reconocido logro de la ciencia cubana.

Nueva vacuna cubana contra los neumococos, un proyecto conjunto de la biotecnología y el sistema de salud cubano

A las puertas de 2020 y después de más de 10 años de estar disponibles vacunas antineumocócicas en el mercado mundial, Cuba no había podido introducirla en su esquema de inmunizaciones.

La infección por neumococo constituye la principal causa de muerte en edades extremas de la vida. Las formas graves de la enfermedad neumocócica invasiva es la principal causa de enfermedad prevenible en niños menores de menos de cinco años de edad. El estado de portador asintomático de neumococo en la nasofaringe es altamente prevalente entre los niños pequeños y también en preescolares y, a menudo, el primer evento que subsecuentemente conduce a la enfermedad neumocócica entre la población infantil.

La carga de enfermedad por neumonías bacterianas y en menor grado por meningitis, particularmente por neumococo en Cuba, es reconocida por la comunidad médica nacional como un problema de salud pública entre los niños de menos de cinco años de edad. Investigaciones realizadas sobre la circulación de serotipos de neumococo en casos hospitalizados, la carga de neumonías y meningitis bacterianas y más recientemente de prevalencia de colonización nasofaríngeas en lactantes y niños preescolares, avalan esta percepción.

Desde hace más de 15 años, vacunas neumocócicas conjugadas están disponibles para su uso en muchas partes del mundo y son altamente efectivas en la prevención de la enfermedad invasiva en lactantes y niños. Numerosos estudios publicados reportan aceptados perfiles de seguridad, inmunogenicidad, eficacia e impacto, especialmente en lactantes, por lo que se conoce que la aplicación de estas vacunas evita la colonización nasofaríngea, previene la enfermedad neumocócica invasiva y reduce significativamente las neumonías adquiridas en la comunidad en los niños menores de cinco años de edad. Sin embargo, la disponibilidad de vacunas neumocócicas conjugadas para la población infantil que vive en países de bajos ingresos ha sido y continúa siendo muy limitada. Es el alto precio de las vacunas y sus consiguientes efectos en el presupuesto público de los países, su causa principal.

Cuba, como muchos países del sur, no han introducido la vacunación contra neumococo o si lo han hecho sus coberturas son, en general, bajas, lo que está esencialmente asociado a los altos precios de las vacunas comerciales existentes, a pesar de poder ser adquiridas incluso a través del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud. En respuesta se colabora entre diversas instituciones del sistema nacional de salud, y se inició en 2006 el "Proyecto neumococo", consistente en la concepción y desarrollo de la nueva vacuna conjugada antineumocócica (PCV7-TT), cuya composición incluye 2 g de polisacáridos de los serotipos 1, 5, 14, 18C, 19F, 23F y 4 µg de 6B, todos conjugados con toxoide tetánico adsorbido sobre fosfato de aluminio. En esta nueva propuesta se reconoce la elevada complejidad científica, química, analítica y tecnológica enfrentada por los científicos cubanos, por tratarse de una vacuna multivalente, basada en la conjugación de siete antígenos polisacáridos capsulares de neumococo.

La estrategia de introducción de la vacunación antineumocócica en Cuba basada en el desarrollo de un modelo de investigación clínica, epidemiológica y de evaluación de impacto, ha generado sólidas evidencias científicas sobre el funcionamiento del candidato vacunal cubano. La estrategia propone introducir la vacunación antineumocócica usando PCV7-TT a un menor precio, menor número de dosis, alta cobertura (mayor de 90 %), y al menos con la misma eficacia, efectividad e impacto en salud, respecto a las vacunas existentes.

Evaluación clínica más allá de los ensayos controlados

Resulta una exigencia regulatoria en la evaluación de vacunas, completar las diferentes fases de los ensayos clínicos. Sin embargo, en muchas ocasiones estos no son suficientes para responder preguntas de investigación que puedan explicar los resultados y el impacto en salud. Se incluyen en este acápite el valor de los estudios realizados durante la evaluación recreada a partir de ejemplos de la nueva vacuna cubana contra los neumococos.

Los primeros estudios de evaluación de la vacunación antineumocócica fueron diseñados en el contexto del ensayo clínico conducido entre 2014 y 2015 en niños prescolares de Cienfuegos con el objetivo de evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia del candidato vacunal cubano PCV7-T siguiendo una hipótesis de no inferioridad respecto a Prevnar13® (protocolo fase II-III aprobado en 2014 por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, RPCEC00000182).

Tras vacunar al 12 % de la población prescolar del municipio Cienfuegos a través de la administración de las vacunas empleadas en el ensayo clínico (PCV7-T como vacuna de estudio y Prevnar13® como vacuna control), fueron diseñados los dos primeros estudios de evaluación de la vacunación antineumocócica en niños cubanos, actualmente en curso. El primero se propuso evaluar los cambios en la colonización nasofaríngea a uno y dos años de seguimiento posvacunación (2015 a 2016) a través de un diseño de evaluación no experimental tipo antes-después anidado al referido ensayo clínico.

El segundo estudio utiliza como fuentes de datos los egresos hospitalarios del Hospital Pediátrico Universitario Paquito Gonzalez Cueto de Cienfuegos y fue concebido en un diseño observacional de tipo casos y controles pareados para documentar la eficacia de la vacunación sobre las tasas de hospitalización por enfermedades asociadas a la infección por neumococo, con énfasis en la enfermedad invasiva y la neumonía bacteriana entre los niños de cero a cinco años hospitalizados entre 2013 y 2017.

Para documentar el impacto sobre la carga poblacional de colonización nasofaríngea y la enfermedad neumocócica de los niños de uno a cinco años vacunados (efecto directo) y los niños menores de un año no vacunados (efecto indirecto), fue diseñado un ensayo comunitario de intervención no aleatorizado por etapas (RPCEC00000255), el que se implementa actualmente en la provincia Cienfuegos. El estudio propuso vacunar con PCV7-T al universo de niños entre uno y cinco años (22 714 niños) alcanzando el 15 % de cobertura de vacunación con PCV7-T en la etapa I (3 390 niños) y más de 90 % en etapa II (19 324 niños), con un horizonte temporal para la campaña de vacunación que no supera los seis meses.

Modelo de evaluación clínica: la complejidad en la evaluación de la vacuna cubana contra neumococos

Hasta hace pocos años las intervenciones basadas en vacunas eran denominadas "intervenciones simples" o "unicomponentes". Sin embargo, la construcción del cuerpo de evidencia científico basado en la evaluación clínica y de impacto, para la introducción y uso de la vacunación antineumocócica ha impuesto el reto de la complejidad. Se deben tener en cuenta para sustentar esta afirmación:

- La necesidad de demostrar el efecto directo, indirecto y el impacto global en la población meta (niños menores de cinco años), combinando estudios experimentales y observacionales que soporten la eficacia y la efectividad de la vacuna.
- Las limitaciones en la información proveniente de los sistemas de vigilancia y las estadísticas de salud para disponer de información de línea de base y monitorear los cambios en la carga de enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva.
- Las bajas tasas de aislamiento, sobre todo en muestras provenientes de infecciones respiratorias.
- Las dificultades tecnológicas para sostener sistemas integrados de vigilancia clínica, epidemiológica y microbiológica.

El marco conceptual de la evaluación fue conformado a partir de la revisión bibliográfica y complementado con el consenso de expertos involucrados en la producción y evaluación de vacunas, y de investigadores de instituciones y sitios clínicos del sistema de salud. Fueron definidos los procesos claves y los componentes esenciales de la estrategia de evaluación para garantizar la validez interna de la información y la aplicabilidad para otros contextos y productos (vacunas) en investigación.

Para el análisis del contexto se utilizó la revisión documental de información disponible en el Ministerio de Salud Pública y el centro productor: documentos técnicos, actas de reuniones, conferencias, presentaciones y mensajería electrónica.

La síntesis de la evidencia disponible se realizó a partir de los metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas de PCV7 y PCV13 sobre seguridad, inmunogenicidad, eficacia, esquemas de administración de dosis de las vacunas, efectividad sobre la colonización y el impacto diferencial de covariables asociadas a la respuesta inmune. Además, fueron revisadas guías, estándares de evaluación y supuestos de las medidas de efectividad en evaluaciones de vacunas similares ya registradas. En todo el proceso se tuvieron en cuenta los marcos regulatorios para la evaluación e introducción de nuevas vacunas neumocócicas conjugadas, que incluyen los documentos de posición de la Organización Mundial de la Salud y el marco regulador cubano establecido por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos del Ministerio de Salud Pública.

El modelo metodológico para la generación de la nueva evidencia sobre PCV7-T fue conformado por etapas. Sigue la perspectiva de un estudio híbrido donde se combinan diseños experimentales, *cuasi* experimentales y observacionales. Utiliza como referentes las fases de evaluación clínica de vacunas y medicamentos establecidas por la agencia reguladora cubana y el marco conceptual propuesto por el Medical Research Council para intervenciones complejas que utiliza un enfoque escalonado (por etapas o fases) como parte de una larga lista de actividades interactivas para definir el proceso de investigación. En cada etapa se definen las estrategias de búsqueda y recolección de la información, según consenso de expertos y la revisión de la información estadística y epidemiológica disponible en los sitios de estudio.

Para garantizar la calidad del proceso de generación de la evidencia científica se estableció un monitoreo sistemático de varios indicadores:

- La calidad de la información primaria (validez interna), teniendo en cuenta guías internacionales que exploran el rigor de los estudios, la confiabilidad de los datos y la presencia de sesgos.
- La aplicabilidad de los resultados a la población meta a partir de las evidencias provenientes de los ensayos clínicos y estudios de intervención.

– La relación costo-beneficio derivado de estudio de costo y costo-efectividad como sugiere la Organización Panamericana de la Salud para el uso las herramientas para la decisión basada en evidencias de las nuevas vacunas (iniciativa ProVac).

Para la interpretación de los resultados del análisis y valoración de la evidencia, se utilizan parámetros estadísticos, estimadores de riesgo y comparación de modelos simulados con datos reales. También se considera la utilización de técnicas de consenso, basadas en criterios de expertos nacionales e internacionales. Los niveles y gradación de la evidencia tendrán en cuenta los sugeridos por el Center for Evidence-Based Medicine de Oxford y la propuesta del sistema GRADE para la clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación en niveles del A al E, para formular recomendaciones sobre la introducción y uso de nuevos productos o tecnologías.

Sobre el cambio de paradigma en el marco de evaluación

La introducción, adopción, difusión y comercialización de vacunas, al igual que cualquier tecnología sanitaria, debe estar avalado por la confirmación de su seguridad, eficacia, efectividad y relación costo-consecuencia. No hacerlo, plantea problemas éticos.

El primero de los retos que ha impuesto la evaluación de la nueva vacuna contra neumococo es e tener que asumir el marco metodológico de evaluación de las intervenciones denominadas "complejas", a diferencia de algunas consideraciones sustentadas hasta la fecha de que las intervenciones basadas en vacunas son consideradas "intervenciones simples" o "unicomponentes". Esta apreciación se basa en el número y variabilidad de las medidas de efectividad e impacto utilizadas (*outcomes*), el número de grupos poblacionales que pueden ser diana de la intervención (lactantes, prescolares, enfermos crónicos y ancianos) y el número de instituciones de diferentes niveles (hospitales, laboratorios, áreas de atención primaria de la salud y centros de investigación) involucrados en el proceso de evaluación.

Sobre el diseño de la estrategia de evaluación

La evaluación de vacunas constituye un puente entre el mundo de la evidencia científica y la toma de decisiones sanitarias, al proveer información en el macro nivel, meso nivel y micro nivel.

El segundo de los retos en el diseño de la estrategia de evaluación de la nueva vacuna radica en la necesidad de combinar diferentes diseños de estudios para responder a diferentes preguntas de investigación, explorar las dimensiones de los resultados e impacto y construir la evidencia científica que sustente la toma de decisiones sobre su introducción, uso y comercialización.

La Organización Mundial de la Salud considera que la introducción de nuevas vacunas antineumocócicas está mediado por criterios políticos y técnicos. Sugiere que demostrar el impacto sobre la enfermedad neumocócica es importante para sostener las decisiones políticas de la introducción y uso de las vacunas, de forma que permitir a la sociedad apreciar los beneficios y evaluar el uso programático.

Entre las interrogantes que debe responder la estrategia se encuentran:

– La enfermedad que se quiere prevenir ¿es una prioridad política y de salud pública?
– ¿Se trata de una enfermedad de magnitud importante, evaluada en términos de incidencia, prevalencia, discapacidad, hospitalizaciones y mortalidad en el país?
– La vacuna disponible ¿es segura, eficaz y de calidad?
– La vacuna que se propone introducir ¿es la mejor intervención para el control de la enfermedad?
– ¿Cuál es la relación costo-efectividad de la vacuna?
– ¿Cuál es el impacto de la introducción de la vacuna?

Para garantizar la validez externa de la estrategia de evaluación y su aplicabilidad a otros productos y tecnologías, fundamentalmente vacunas, fue criterio de los expertos consultados la necesidad de definir procesos clave y componentes esenciales según el modelo de difusión de la innovación propuesto por Roger en 1995.

Sobre el proceso de generación de la evidencia científica

La necesidad de construir un marco de evidencias rigurosas, unida a las exigencias de la comunidad científica internacional y de las instituciones reguladoras de evaluar sistemáticamente su calidad y rigor, constituye el tercero de los retos para la construcción de la estrategia de evaluación de la vacuna cubana.

Para el caso específico de las vacunas antineumocócicas la evidencia científica sobre la evaluación de seguridad, inmunogénicidad, el efecto en el estado de portador y las comparaciones de dosis, esquemas y las covariables que modifican la efectividad, se ha sustentado ampliamente en la literatura y basado en diseños de ensayos clínicos que involucran largas cohortes de vacunados y de seguimiento revisiones sistemáticas y metanálisis. Por ello, la generación de las evidencias de la nueva vacuna cubana debe ser

suficientemente rigurosa para garantizar las comparaciones internacionales y el posicionamiento como producto en el mercado de las vacunas.

En adición se debe considerar que el registro de nuevas vacunas antineumocócicas está bien regulado por estándares y criterios de posicionamiento de organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud y agencias reguladoras nacionales en Cuba y de otras con funciones similares en Estados Unidos y Europa.

En resumen, la estrategia de evaluación de la nueva vacuna cubana contra los neumococos cierra el ciclo completo de desarrollo del producto. Se sustenta en los estándares y recomendaciones internacionales planteadas para la evaluación de vacunas neumocócicas conjugadas y transita desde el análisis del contexto hasta la medición del impacto en salud posintroducción. La generación de la nueva evidencia científica está basada en la combinación de estrategias metodológicas y diseños de estudios rigurosos, válidos y confiables que pueden ser aplicados en la evaluación de otros productos y tecnologías en diferentes escenarios. La síntesis y valoración de todo el cuerpo de evidencia integrada en la estrategia de evaluación de la PCV7-T, permitirá la toma de decisiones por el sistema de salud para la introducción y uso.

La estrategia propuesta para la implementación de la vacunación antineumocócica en Cuba puede contribuir al conocimiento científico internacional respondiendo a interrogantes sobre cuán importante es la inmunidad de rebaño que se produce en los lactantes si se vacunan masivamente los niños entre uno y cinco años, y si esta estrategia puede ser utilizada en el futuro para evitar la reemergencia de nuevos serotipos a través de su combinación con innovativos esquemas de dosis reducidas.

Nuevos retos tienen que afrontar los productos de la biotecnología cubana para su posicionamiento en el mercado internacional, por lo que serán necesarias nuevas investigaciones en esta dirección. Sin embargo, como parte de la estrategia mundial de reducir las enfermedades prevenibles por vacunas para los próximos lustros, toca ahora, sustentado en rigurosas evidencias científicas, demostrar que la vacuna cubana es una alternativa para los pueblos del Sur.

Consideraciones finales, proyecciones y nuevos retos

Protección individual a la salud de las poblaciones

El cambio de paradigma en el pensamiento de salud pública, también privilegiado en la evaluación de vacunas.

A través del tiempo las estrategias basadas en vacunas han estado dirigidas a proteger a las personas (efecto directo) que reciben el inmunógeno, reduciendo así la morbilidad y mortalidad de enfermedades prevenibles. Sin embargo, el efecto indirecto de las vacunas (efecto indirecto) también se ha abordado ampliamente en la literatura.

El cambio de paradigma en el pensamiento de la evaluación de vacunas que se refiere actualmente a nivel internacional para beneficiar a grupos poblacionales soporta, por ejemplo, la propuesta cubana para la introducción de la vacunación antineumocócica. Esta última asume la necesidad de maximizar el efecto indirecto como estrategia para proteger a las poblaciones, más allá que a personas individuales.

Este novedoso enfoque propone como grupo meta de primera línea para la introducción a los niños preescolares porque concentran la mayor carga no solo de enfermedad invasiva, sino también de colonización nasofaríngea. Por tanto, constituyen el eslabón clave que sostiene la transmisión a nivel comunitario. Se propone verificar entonces el efecto indirecto que se genera en lactantes y ancianos que constituyen los grupos más vulnerables para la morbimortalidad por enfermedad neumocócica.

En una segunda etapa se considera la introducción en lactantes una vez que se haya demostrado la seguridad, la no inferioridad con la mejor vacuna disponible en el mercado (PCV13®) y la no interferencia con las otras vacunas incluidas en el esquema de inmunizaciones del menor de un año.

Una ventaja de este pensamiento estratégico radica en la posibilidad de potenciar la eficacia de la vacuna a través de una campaña de vacunación de corta duración y altas coberturas donde se impacte sobre la circulación del neumococo a nivel comunitario, impactando sobre la colonización nasofaríngea.

Esta hipótesis científica solo puede ser demostrada en el contexto cubano por tratarse de una población no vacunada y asumiendo las fortalezas del sistema de salud y la industria biotecnológica para organizar los estudios clínicos y epidemiológicos.

Desde el punto de vista de los beneficios sociales y económicos facilitará, por una parte, el desarrollo de nuevas generaciones de vacunas para abordar el problema de la reemergencia de serotipos y, por otra, el uso de esquemas reducidos en lactantes con la consecuente reducción de los costos.

Solo recreado con el ejemplo de la estrategia para la vacunación antineumocócica en Cuba se deja abierto un campo de pensamiento y cambio de paradigma para los que en el futuro tendrán que asumir nuevas evaluaciones de vacunas preventivas.

Recomendaciones para cerrar la brecha en la credibilidad de la evidencia generada de la evaluación clínica de vacunas

La credibilidad de la investigación clínica soportada por la industria biotecnológica se ha afectado en extremo en los últimos años por reportes selectivos y sesgados de resultados de investigación, falta de credibilidad de los resultados y potenciales conflictos de intereses.

Es por ello que desde el 2102 con la intención de cerrar la brecha en la credibilidad de las investigaciones clínicas se publican 10 recomendaciones que constituyen piezas claves en la evaluación y el reporte de evaluaciones de vacunas preventivas:

- Asegurar que los estudios clínicos y su publicación aborden preguntas clínicamente importantes.
- Hacer públicos todos los resultados, incluidos los negativos y desfavorables, de forma efectiva y evitando las redundancias.
- Realizar una adecuada declaración de autoría y los conflictos de intereses.
- Entrenar a los autores en cómo desarrollar manuscritos de calidad de acuerdo con las expectativas de las revistas consideradas de alto impacto científico.
- Realizar una adecuada descripción de la contribución de los autores.
- Reportar los eventos adversos de forma transparente y de la mejor manera entendible clínicamente.
- Proveer acceso completo a toda la información práctica de los ensayos.
- Reportar transparente los métodos estadísticos utilizados en los estudios.
- Asegurar que todos los autores tienen total acceso a los datos del estudio y al diseño metodológico.

Nuevos retos en la evaluación de vacunas

La reemergencia de brotes de enfermedades prevenibles por vacunas ocurre cuando las coberturas de vacunación caen por debajo de valores limites (*threeshold*) dejando población en riesgo. Lo cierto es que lo que subyace detrás de este *threeshold* teórico es el concepto de inmunidad poblacional.

Dos elementos necesitan ser abordados con profundidad en estudios futuros: las tasas de fallo vacunal y los elementos genéticos e inmunológicos que favorecen estos fallos, por ejemplo, en pacientes con déficit de IgG o sus subclases.

En el caso particular de *Bordetella pertussis*, existen evidencias de que la vacunación protege contra la enfermedad, pero no necesariamente contra el estado de portador. Así que se mantiene la circulación del agente y la trasmisión a nivel comunitario.

De cualquier manera, se realizan nuevos estudios poblacionales en el marco de la evaluación de vacunas para comprender y explicar el fenómeno de la reemergencia de enfermedades que ya se consideraban eliminadas.

Capítulo 45. Ensayos en la atención primaria de salud

Pedro Pablo Guerra Chaviano

Características generales

La atención primaria de salud, según la definición dada en la Declaración de Alma-Ata, aprobada por la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud de 1978 convocada por la Organización Mundial de la Salud es:

> "[...] asistencia sanitaria esencial basada en métodos y tecnologías prácticos, científicamente fundados y socialmente aceptables, puesta al alcance de todos los individuos y familias de la comunidad mediante su plena participación y a un costo que la comunidad y el país puedan soportar, en todas y cada una de las etapas de su desarrollo con un espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación. La atención primaria forma parte integrante tanto del sistema nacional de salud, del que constituye la función central y el núcleo principal, como del desarrollo social y económico global de la comunidad. Representa el primer nivel de contacto de los individuos, la familia y la comunidad con el sistema nacional de salud, llevando lo más cerca posible la atención de salud al lugar donde residen y trabajan las personas, y constituye el primer elemento de un proceso permanente de asistencia sanitaria".

Esta definición enmarca una serie de acciones de salud pública, sean de diagnóstico, prevención, curación y rehabilitación, que deben realizarse desde un nivel primario y local en beneficio de la comunidad. Además, es el nivel básico e integrante de cualquier sistema de salud.

La atención primaria de salud en Cuba está encaminada a fortalecer los servicios que proporciona este sistema y que se han visto fortalecidos por el programa del médico y la enfermera de la familia surgido en la década de los años ochenta y que actualmente cobra un valor fundamental para la atención a la población.

Cuba cuenta con policlínicos en todos los municipios del país con una cifra de 449, con 10 869 consultorios médicos y 13 070 médicos de familia ubicados en la comunidad, se brindan servicios de alta complejidad y tecnología de avanzada entre las que se pueden citar laboratorio clínico, que inserta, además, la habilitación de sistemas altamente calificados como el sistema ultraanalítico TECNOSUMA, imagenología que incluye raxos X y ultrasonido, atención al paciente diabético y al adulto mayor, entre otros.

Otras de las funciones fundamentales son las relacionadas con los pesquizajes, actividad que identifica de acuerdo con la situación poblacional de cada área los problemas de salud de su población y poder trabajar en función de una adecuada prevención o tratamiento integral de acuerdo a lo identificado.

En el discurso del Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz por el 26 de julio en la provincia Granma, en el 2006 citaba textualmente al referirse a este sistema: "¿Qué significa esto? El verdadero diagnóstico del estado de salud de una población y el más grande avance que pueda concebirse para elevar las perspectivas de vida del ser humano en la actualidad […]".

La investigación clínica en la atención primaria de salud

La atención primaria de salud da la posibilidad de abordar en mayor medida patologías crónicas. Estas requieren de un tratamiento a largo plazo para evaluar el efecto en los pacientes de una intervención, un ejemplo de esto es la aplicación de la inmunoterapia.

Por ello el médico de la atención primaria de salud tiene la necesidad de formarse en investigación clínica, lo cual le ofrece mayores posibilidades de desarrollo y puede enfrentar la investigación de acuerdo con las regulaciones vigentes.

Para la realización de la investigación clínica en la atención primaria de salud se precisa cumplir una serie de requisitos entre los cuales se encuentran:

- Personal estable en las áreas de salud.
- Presión asistencial adecuada.
- Intensa motivación personal de los investigadores.
- Adecuado equipo de investigación con el personal de enfermería.
- Formación adecuada.
- Archivos para documentación.
- Adecuada conexión a internet.
- Apoyo activo de los directivos.
- Reconocimiento de la figura del investigador.
- Incentivación.

Diseños de ensayos clínicos en la atención primaria de salud

Existe la tendencia de querer transferir los resultados de los ensayos clínicos hospitalarios hacia la atención primaria sin tener en cuenta que las condiciones de aplicabilidad difieren sustancialmente. De ahí la necesidad imperiosa de realizar ensayos clínicos en este nivel de atención de acuerdo con sus condiciones, pero sin dejar de cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos reguladores vigentes.

Por tanto, es aconsejable realizar ensayos clínicos con diseños poco complejos y en las fases más avanzadas del

estudio, es decir, en fases III y IV. Que también respondan a las patologías más frecuentes y tratadas en este nivel de atención y que no impliquen la realización de estudios donde el paciente tenga que recurrir a otros niveles de atención. Por eso los estudios deben diseñarse de forma tal que sus resultados se puedan transferir a la práctica, o sea, que tengan validez externa que propicie esa aplicabilidad.

Por eso los ensayos clínicos en la atención primaria de salud responden a necesidades de salud cambiantes como es el envejecimiento poblacional, la migración de las zonas rurales a las urbanas, la creciente incidencia de enfermedades crónicas no trasmisibles como la hipertensión, la diabetes mellitus, la aparición de tratamientos de larga duración, es decir, la transición a la cronicidad como es el cáncer y la emergencia y reemergencia de enfermedades infecciosas.

De ahí que es necesario recalcar que los ensayos clínicos en la atención primaria de salud requieren de motivación, planificación de la actividad asistencial, necesidad de formación, dado que cuentan con una gran demanda poblacional, consultas menos sobresaturadas de pacientes con tiempo para actividades no solo asistenciales. Por otro lado, la falta de entrenamiento provoca frustración por la falsa creencia de incapacidad para desarrollar la actividad investigativa cuando en realidad es desconocimiento.

En algunos países como es el caso de Australia se han creado grupos de ensayos clínicos para colaborar con la atención primaria en la patología del cáncer. Ese grupo tiene entre sus objetivos fomentar la colaboración entre investigadores profesionales, desarrollar capacidad de investigación e infraestructura, colaborar en el desarrollo de estudios previos al ensayo, lo que lleva a estudios a gran escala y en múltiples sitios, complementar las evidencias en oncología en la atención primaria y mejorar los resultados de salud y la atención a los pacientes con cáncer.

En Inglaterra existe una red de investigación en atención primaria que forma parte del Instituto Nacional para la Investigación Clínica y la Investigación en Salud. Esta red trabaja con una amplia gama de profesionales de atención primaria y apoyan la investigación de alta calidad en áreas donde la atención primaria tiene una responsabilidad particular. Entre sus funciones se encuentra asesorar a los investigadores en cómo hacer que sus estudios funcionen en el entorno de la atención primaria.

En Alemania se realizó un estudio cualitativo de la experiencia de los médicos en un ensayo clínico a doble ciegas (Bleidorn, 2014). Se realizó una encuesta para evaluar aspectos relacionados con la motivación para participar, la experiencia en el reclutamiento de pacientes y los aspectos prácticos en la implementación del ensayo clínico. Arrojando como conclusiones que para la implementación exitosa de ensayos clínicos en la atención primaria se debe considerar que la relevancia del tema facilite la participación en la investigación, no obviar que la sala de espera de pacientes tiene siempre prioridad, que los procedimientos de los ensayos clínicos deben ser tan simples como sea posible y tener en cuenta la expectativa de los pacientes.

En España existe la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Esta sociedad asume el nuevo modelo de atención primaria de salud, orientado no solo a la curación de la enfermedad, sino también a su prevención y a la promoción de la salud, tanto en el plano individual como en el de la familia y la comunidad. Refleja sus resultados a través de la revista *Atención Primaria* y en uno de sus artículos se expresan conclusiones de la organización de un ensayo clínico a través de una encuesta a participantes en un estudio en una comunidad (Ramos Martín, 2006). Dentro de los resultados reflejados por lo médicos encuestados señalan la posibilidad de poder participar en un proyecto multicéntrico nacional, las actividades de formación que les ofertaron, que el estudio era un tema de investigación propio de la atención primaria, la forma de trabajo investigador médico-personal de enfermería y el apoyo que recibieron por la organización del ensayo fueron los factores, desde el punto de vista organizacional, que los motivaron. Mientras que el escaso tiempo disponible, la elevada presión asistencial y las dificultades metodológicas fueron de los aspectos que se evidenciaron como desmotivadores.

Como se refleja en los ejemplos anteriores, los países tratan de buscar alternativas que puedan propiciar un acercamiento de los resultados a la práctica médica habitual en condiciones de la atención primaria, que se cumpla con los rigores científicos para las investigaciones y que respondan a problemas reales de la atención primaria, así como el apoyo logístico, organizativo y financiero.

Ensayos clínicos en la atención primaria de salud en Cuba

Con el desarrollo de la industria biotecnológica cubana se avizoró la posibilidad de realizar estudios clínicos donde el paciente recibiera su tratamiento lo más cerca posible al área donde radica, ya que la gran mayoría son tratamientos crónicos de los cuales se busca un resultado a largo plazo enfocado en la supervivencia y la calidad de vida, sobre todo en los pacientes con cáncer.

El Ministerio de Salud Pública definió como parte del programa para la atención primaria de salud entre sus propósitos:

- Lograr la aplicación de resultados y la evaluación de su impacto.
- Lograr una mayor participación de los servicios de la atención primaria de salud en la evaluación clínica médico-farmacéuticos y biotecnológicos.

Se propusieron acciones y se trazó una metodología de implementación encaminada a:

- Diseñar ensayos clínicos más pragmáticos, con criterios amplios de selección, métodos sencillos de diagnóstico, tratamiento y evaluación.
- Cambiar la concentración de pacientes de ensayos clínicos del nivel hospitalario hacia el nivel primario.
- Capacitar al personal de la atención primaria de salud en la metodología de ensayos clínicos y las Buenas Prácticas Clínicas.
- Incorporar activamente la participación de este nivel de atención en ensayos clínicos multicéntricos, en especial en aquellos con predominio de actividades ambulatorias.

Las principales enfermedades estudiadas en la atención primaria de salud a través de ensayos clínicos han sido depresión, úlcera de pie diabético y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Algunos de los ensayos clínicos se han caracterizado por tener un diseño multicéntrico que combina la atención primaria con la hospitalaria, en algunos diseños la inclusión se realiza desde la atención primaria de salud y en otros estudios el diseño establece la inclusión de pacientes a través de la atención secundaria, pero el tratamiento lo reciben en la atención primaria de salud realizándose las evaluaciones y los estudios complementarios en los hospitales. En los ejemplos que se expresan a continuación se explican detalles de los estos ensayos clínicos.

Ensayos clínicos en depresión

Se realizaron dos ensayos clínicos en fase II concebidos para la atención secundaria, pero dado el lento reclutamiento de pacientes se extendieron a la atención primaria de salud en centros comunitarios de salud mental, con base de que el criterio de selección de los pacientes consideraba depresión leve y moderada y su tratamiento se realiza en estos tipos de servicios de atención comunitaria (Centro Comunitario de Guanabacoa y Regla), pero es importante señalar que estos estudios no fueron diseñados para la atención primaria (Tabla 45.1).

Ensayos clínicos en cáncer de pulmón de células no pequeñas

Los ensayos clínicos en cáncer son los que incluso desde su diseño se tienen en cuenta la atención primaria y el reclutamiento de pacientes, en unos se realiza desde la atención primaria de salud y en otros desde los hospitales y combinan tratamiento entre ambos sistema de atención, pero siempre en función de la posibilidad de que el paciente reciba un tratamiento a largo plazo en función de la cronicidad de su enfermedad y cerca de su domicilio con las condiciones adecuadas y cumpliendo con las Buenas Prácticas Clínicas (Tabla 45.2).

Para la realización del primer ensayo en cáncer de pulmón de células no pequeñas en la atención primaria de salud se estableció esta estrategia:

- Presentaciones sistemáticas del protocolo en las reuniones del grupo de cáncer.
- Identificación de los posibles sitios clínicos.
- Contactos sistemáticos con el observatorio de cáncer.
- Identificación de médicos especialistas en medicina general integral que tuvieran el diplomado de oncología.
- Diseño y realización de un curso taller para el inicio del ensayo clínico en cada provincia con la participación

Tabla 45.1. Ensayos clínicos en depresión en la atención primaria de salud (2006-2007)

Producto	Tamaño muestral (N)	Variable principal	Variables secundarias
Ácido indol pirúvico (IPA) (Laboratorios Polifarma, Italia)	200	Cambios en la puntuación en la escala de Hamilton para la depresión Evolución clínica del episodio depresivo según su intensidad teniendo en cuenta la Clasificación Internacional de Enfermedades (10 edición) (CIE-10)	Cambios en la puntuación en la escala de Montgomery y Asberg Cambios en la puntuación en la escala de Hamilton para la ansiedad Cambios en la puntuación en la escala PRSexDQ Concentraciones plasmáticas de T3, T4, cortisol, hTSH y ácido indol pirúvico
Sertralina (ensayo clínico académico con la Universidad de Dalhousie, Canadá)	77	Cambios en la puntuación en la escala de Hamilton para la depresión	Cambios en la puntuación en la escala de impresión clínica global Cambios en la puntuación de la escala de disfunción sexual del Hospital General de Massachussets

Tabla 45.2. Ensayos clínicos en cáncer en la atención primaria de salud (2007-2019)

Ensayo Clínico	Tamaño muestral (N)	Variable principal	Variables secundarias
Evaluación de la seguridad de CIMAvax® factor de crecimiento epidérmico en pacientes con tumores del pulmón de células no pequeñas avanzados tratados en la atención primaria de salud Código de registro: RPCEC00000181	1081	Seguridad	Supervivencia Estado nutricional Escalón terapéutico del dolor Calidad de vida
RANIDO Código de registro: RPCEC00000179	743	Supervivencia global	Respuesta objetiva Respuesta inmunológica Calidad de vida Seguridad
Seguridad de la vacuna CIMAvax-EGF® para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Exploración de la efectividad según concentraciones basales de factor de crecimiento epidérmico fase IV Código de registro: RPCEC00000205	500	Ocurrencia de algún evento adverso serio, esperado o inesperado, en relación con la causalidad definitiva o probable con el producto en estudio	Tiempo de supervivencia Respuesta al tratamiento de primera línea Calidad de vida

directa de especialistas del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y el Centro de Inmunología Molecular y la participación del equipo de investigación de cada sitio, así como la Dirección Provincial de Salud, las universidades de ciencias médicas y el Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente.

– Realización de talleres de actualización del ensayo, así como capacitación en Buenas Prácticas Clínicas en las diferentes provincias participantes.
– Realización de un Diplomado en Oncología de La Habana para la atención primaria de salud.

Estos estudios dieron la posibilidad de fomentar equipos de investigación con una adecuada formación en Buenas Prácticas Clínicas y ensayos clínicos a través de las diferentes modalidades de posgrado desarrolladas, cursos, talleres de actualización y diplomado en oncología. También posibilitó la preparación adecuada para la aplicación de la vacuna CIMAvax-EGF® en las condiciones de la atención primaria con la seguridad establecida.

El doctor Agustín Lage en una de sus valiosas intervenciones señalaba que se requiere entrenamiento de las instituciones de la atención primaria de salud para usar los productos biológicos y las moléculas inhibidoras pequeñas por tiempo prolongado y para evaluar su impacto en el contexto de intervenciones sanitarias complejas, incluyendo el apoyo nutricional y las intervenciones en calidad de vida.

Consideraciones finales

La investigación en la atención primaria de salud es un elemento fundamental para el desarrollo de programas y actividades encaminadas a fortalecer las acciones asistenciales y desarrollar científicamente el capital humano en este nivel de atención.

Estas investigaciones deben estar en función de los problemas de salud de la comunidad y para su realización enfrenta dificultades, pero también ofrece fortalezas que por las características de este sistema de salud se pueden potenciar.

En la atención primaria de salud se pueden abordar enfermedades crónicas que necesitan un seguimiento a largo plazo y que solo la cercanía del paciente al área de investigación puede dar un resultado de adherencia y cumplimiento de lo estipulado en un protocolo de investigación.

La relación que establece el médico de la atención primaria de salud y el paciente puede facilitar la participación de estos en investigaciones al tener mayor contacto con el paciente en investigación lo que puede dar un mayor enfoque al proceso de consentir para participar o no en un proyecto. Además, el paciente tiene un mejor y mayor acceso a la atención médica.

Resulta importante señalar que como todo sistema organizacional que enfrenta un proceso investigativo debe contar con elementos que le den fortaleza y brinden oportunidades, por ejemplo:

– En relación con los investigadores:
  - Contar con el tiempo necesario para el desarrollo de la investigación.
  - Tener una formación continua en metodología de la investigación.
  - Estar motivado por las investigaciones y tener cultura investigativa.
  - Tener estabilidad en su área de atención primaria de salud.

- En relación con los sistemas sanitarios:
  - Brindar reconocimiento institucional al médico y personal de enfermería vinculado a la investigación.
  - Contar con estructuras de apoyo a la investigación.
  - Disponer de financiamiento para la investigación e insumos para satisfacer las necesidades investigativas.
- En relación con la investigación:
  - Divulgación y aplicación de los resultados de la investigación.
  - Diseños de investigación no muy complejos.
  - Funcionamiento adecuado del Comité de Ética de la Investigación.

Capítulo 46. Ensayos clínicos en unidades de cuidados especiales

Yisel Ávila Albuerne
Yinet Barrese Pérez

Peculiaridades de ensayos clínicos en las unidades de cuidados especiales

La práctica de la medicina intensiva y emergencias en los momentos más tempranos de la situación crítica, su reconocimiento y el inicio del tratamiento ofrecen las mayores posibilidades de éxito en la asistencia al paciente crítico. Este, de acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Intensiva, es aquel que se encuentra fisiológicamente inestable, que requiere soporte vital avanzado y una evaluación clínica estrecha con ajustes continuos de terapia según la evolución.

La unidad de cuidados intensivos y la unidad de cuidados intensivos y emergencia son un entorno con un enorme potencial de creación de conocimiento, clave para el proceso de constante mejora de la atención al paciente crítico. Los servicios que habitualmente ofrecen son el diagnóstico, la indicación y atención médica, el cuidado de enfermería, la terapia de soporte vital con equipos de apoyo extracorpóreo y la monitorización del paciente mediante un equipo. Estos servicios necesitan de la colaboración interprofesional y multidisciplinaria, base para garantizar la continuidad asistencial en una estructura centrada en el paciente, que debe liderar un especialista en medicina intensiva y emergencias.

La agilidad en la indicación, realización, seguimiento, análisis, interpretación y discusión de los exámenes complementarios en el equipo multidisciplinario, resulta importante en la toma de decisiones médicas respecto al mejor manejo del paciente crítico. La habilidad del médico para establecer, desde el momento del ingreso en la unidad de cuidados intensivos o en la unidad de cuidados intensivos y emergencia, una comunicación con el paciente o el familiar o el representante legal e incluso con el Comité de Ética de la Investigación, contribuye también a una conducta médico-terapéutica a favor de los intereses y expectativas de los mismos.

La Declaración de Ética en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos fue aprobada el 16 de junio de 1998 en el Congreso Mundial de Medicina y Cuidados Intensivos. Desde entonces quedaron definidos los derechos del paciente crítico:

- Recibir cuidado especializado para minimizar los riesgos de morir o de quedar incapacitados.
- Obtener de sus médicos información acerca de su condición o al menos parte de ella, cuando por razones de orden médico no sea recomendable ofrecerla toda.
- Negarse a ciertos tratamientos dentro del marco permitido por la ley.
- Recibir las mejores facilidades disponibles cuando tenga que ser trasladado.
- Recibir asistencia religiosa por parte del ministro o sacerdote de su credo.
- Confidencialidad de la información respecto a su enfermedad.
- Ser atendido en forma personalizada y recibir trato respetuoso en su relación con los médicos y personal de enfermería.

En Cuba–el Comité de Ética de la Investigación analiza, discute y aprueba el protocolo de investigación de todo ensayo clínico a ejecutarse en el sitio clínico. Además, revisa periódicamente la conducción por el equipo de investigadores y coinvestigadores de todo ensayo clínico en ejecución en el sitio clínico. En el caso de ensayos clínicos en las unidades de cuidados intensivos o en la unidad de cuidados intensivos y emergencia, debe mantener un seguimiento aún más estrecho a la selección, incluyendo los procedimientos para la solicitud y obtención del consentimiento informado, al tratamiento y a la evaluación de pacientes.

La conducta a considerar en el tratamiento del paciente crítico en Cuba se basa en la atención gratuita y especializada a partir de los protocolos de actuación definidos. Este tipo de paciente puede necesitar soporte para la inestabilidad hemodinámica, para las vías aéreas o el compromiso respiratorio /o el fracaso renal.

Las unidades de cuidados intensivos y las unidades de cuidados intensivos y emergencias cubanas, para garantizar el suministro de soporte vital, disponen de todo el equipamiento técnico y funcional necesario. Además, cuentan con la medicación requerida para este tipo de pacientes y garantizan la supervisión y monitorización intensiva médicos especialistas en medicina general integral, medicina interna, pediatría, anestesiología y reanimación y cardiología, formados también en medicina intensiva y de emergencias.

En Cuba, en situaciones de emergencia, cuando no es posible obtener el consentimiento previo del paciente, debe obtenerse el consentimiento del representante legal, si está presente. Cuando no es posible obtener el consentimiento previo del paciente o su representante legal no está disponible, la inclusión del paciente debe responder a los criterios de selección definidos en el protocolo de investigación del ensayo clínico, debe contar con la opinión favorable y aprobación del Comité de Ética para la Investigación del sitio clínico para proteger los derechos, seguridad y bienestar del paciente y asegurar el cumplimiento de los requi-

sitos reguladores vigentes. El paciente o el representante legal deben ser informados acerca del ensayo lo más pronto posible y se les debe solicitar el consentimiento para continuar u otro consentimiento apropiado.

En la actualidad, el diseño y la planificación de la ejecución de un ensayo clínico abarca con mayor frecuencia todo el ámbito médico. Esto adquiere un carácter relevante en el paciente crítico al considerarse cualquiera de las indicaciones en el estudio de una enfermedad de elevada letalidad. Sin embargo, de obtenerse resultados satisfactorios se puede mejorar la calidad de vida de este u otros pacientes con igual diagnóstico o incluso evitar su muerte, al menos por la causa que lo condujo al ingreso en la unidad de cuidados intensivos o en la unidad de cuidados intensivos y emergencia.

Experiencia cubana en el diseño, conducción y monitoreo de ensayos clínicos en unidades de cuidados intensivos y emergencias

El trauma es la segunda causa de muerte en personas con edades comprendidas entre 5 y 45 años. Anualmente, en el ámbito mundial, alrededor de tres millones de personas mueren como resultado de trauma, muchos de ellos luego de llegar al hospital. La hemorragia es una causa común de muerte, con aproximadamente la mitad de las muertes intrahospitalarias en trauma. La lesión del sistema nervioso central y la falla multiorgánica representan la mayor parte del resto de la mortalidad y ambas pueden ser exacerbadas por el sangrado severo.

La cirugía mayor y el trauma desencadenan respuestas hemostáticas similares y la consecuente pérdida masiva de sangre presenta desafíos extremos para el sistema de coagulación. Los agentes antifibrinolíticos han mostrado reducir la pérdida sanguínea en pacientes con respuesta fibrinolítica normal y exagerada a la cirugía y esto, aparentemente, sin incrementar el riesgo de complicaciones posoperatorias y tromboembólicas venosas. Es posible que también puedan reducir la necesidad de transfusión y la mortalidad postrauma.

El ácido tranexámico es un producto sintético derivado del aminoácido lisina, que tiene gran afinidad por los sitios de unión de lisina del plasminógeno, bloquea estos sitios y previene la unión del plasminógeno activado a la superficie de fibrina, ejerciendo un efecto antifibrinolítico. La sangre es un recurso escaso y costoso y aún existe preocupación sobre el riesgo de infecciones asociada a las transfusiones.

Por estas razones el centro coordinador de los estudios CRASH de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (London School of Hygiene & Tropical Medicine) incorporó a Cuba en la ejecución del *Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage (*CRASH2) en mayo de 2005.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una insuficiencia respiratoria grave debida a edema pulmonar no hemodinámico, causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alveolocapilar y secundario a daño pulmonar agudo, que es un problema frecuente en las unidades de cuidados intensivos. Este síndrome, heterogéneo en su etiología y fisiopatología, puede ser pulmonar o primario y extrapulmonar o secundario, y su diagnóstico está basado en una combinación de criterios clínicos, hemodinámicos y de oxigenación. Los criterios establecidos en 1994 en una Conferencia de Consenso Americana-Europea y utilizados durante 18 años han evidenciado una serie de limitaciones que se reducen en la nueva definición emitida en Berlín en abril de 2012. En el 2015 se publicaron los criterios a considerar en el manejo del síndrome en niños.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda a nivel mundial registra una incidencia de 1,2 % a 4,5 %, su mortalidad en pediatría oscila entre 20 % y 62 % y en adultos entre 29 % y 42 %, cifras que se incrementan al cursar de conjunto con un síndrome de disfunción orgánica múltiple. En Cuba alrededor del 5 % de los ingresados en las unidades de cuidados intensivos pediátricas desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda en pediatría; mientras que en los adultos aproximadamente el 40 % requiere de ventilación mecánica y el 14 % de ellos sufre de falla respiratoria aguda hipoxémica.

En 1995 el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos aprueba el registro sanitario 0800 de un surfactante pulmonar exógeno de origen porcino en desarrollo por el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (Surfacen®) para la terapia de reemplazo en condiciones de disfunción del sistema surfactante pulmonar como el síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido pretérmino. El registro del Surfacen® en Cuba permitió su introducción en las unidades de cuidados intensivas neonatales y facilitó la extensión de su uso en la práctica médica habitual en todo el país. A partir del 2004 el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, el Sistema Nacional de Salud y el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, como parte de la estrategia del desarrollo clínico de este producto y en la búsqueda de evidencias científicas que permitan extender su uso a otros grupos poblacionales, trabajaron en la planificación y aún trabajan en la conducción de ensayos clínicos en las unidades de cuidados intensivos cubanas (Tablas 46.1 y 46.2).

En la tabla 46.1 se listan los ensayos clínicos conducidos en las unidades de cuidados intensivos y unidades de cuidados intensivos y emergencias en el país con el códi-

go con que se identifican en el registro público cubano de ensayos clínicos para facilitar el acceso a cualquier información de interés respecto al diseño del protocolo de investigación, la conducción y los resultados finales de cada estudio.

En la tabla 46.2 aparece un análisis descriptivo del diseño de estos ensayos clínicos.

La etapa de planificación/confección de protocolo de investigación de los ensayos clínicos en las fases II, III y IV, con ácido tranexámico y Surfacen®, en las unidades de cuidados intensivos y unidades de cuidados intensivos y emergencias, en los diferentes grupos poblacionales, abarcó el periodo comprendido entre 2004 y 2016. El personal del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, incluyendo la Red Nacional de Coordinación de Ensayos Clínicos, la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria y representantes del Sistema Nacional de Salud desempeñaron diversas actividades que condujeron a la:

- Selección de las unidades de cuidados intensivos y unidades de cuidados intensivos y emergencias de los sitios clínicos en el país, en función de la disponibilidad de los recursos humanos y materiales para garantizar el suministro del soporte vital, la supervisión y la monitorización intensiva del paciente crítico, así como las condiciones necesarias para la ejecución de los ensayos clínicos propuestos.
- Selección, a partir de la solicitud previa de *curriculum vitae* actualizado, firmado y fechado, de equipos multidisciplinarios de investigadores clínicos y coinvestigadores, con especialidades tales como: neonatología, pediatría, medicina intensiva y de emergencias, medicina interna, medicina general integral, enfermería (licenciados y técnicos) y laboratorio clínico (médicos, licenciados y técnicos), imagenología (médicos, licenciados y técnicos), farmacia (licenciados) y banco de sangre (licenciados y técnicos).
- Estandarización en las unidades de cuidados intensivos involucradas en la ejecución de ensayos clínicos con Surfacen®, de los criterios diagnósticos y de inclusión en función del tipo de síndrome de dificultad respiratoria y de la población en estudio, de acuerdo con las guías y protocolos de actuación (síndrome de dificultad respiratoria), revisiones, recomendaciones y criterios de expertos referidas en Conferencias de Consensos en 1998 y 2012 (síndrome de dificultad respiratoria aguda en el adulto) y 2015 (síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrico). Análisis y discusión del ritmo de inclusión previsto.
- Redacción del consentimiento informado de cada ensayo clínico, tanto en el momento de ofrecer la información oral de la investigación en presencia de un testigo como en la entrega de la información escrita y en la solicitud de firmas a los representantes legales (padres o tutores) en el caso de los niños y a los familiares de primera línea de consanguinidad en el caso de los adultos.
- Capacitación y entrenamiento de los miembros de los equipos multidisciplinarios de investigadores clínicos y coinvestigadores en temas básicos afines a la norma de Buenas Prácticas Clínicas y a ensayos clínicos.

Tabla 46.1. Ensayos clínicos conducidos en unidades de cuidados intensivos y unidades de cuidados intensivos y emergencias cubanas

Protocolo de investigación de ensayo clínico	Código del registro público cubano de ensayos clínicos
1. Estudio a gran escala, aleatorizado, controlado con placebo, en pacientes con trauma con o en riesgo de hemorragia significativa, sobre los efectos del tratamiento antifibrinolítico en la mortalidad y el requerimiento de transfusión (CRASH2)	ND*
2. Evaluación de la efectividad y seguridad del uso temprano del Surfacen® en recién nacidos pretérminos con síndrome de distrés respiratorio fase IV	RPCEC00000099
3. Evaluación del efecto y seguridad del Surfacen® en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo en el adulto	RPCEC00000126
4. Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacen® en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo en edades pediátricas	RPCEC00000163
5. Evaluación de la seguridad y efectividad del Surfacen®, en combinación con la terapia convencional en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto. Extensión nacional	RPCEC00000198
6. Seguridad y efectividad del Surfacen®, en combinación con la terapia convencional en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda en pediatría. Extensión nacional	RPCEC00000253

*Ensayo clínico no registrado.

Tabla 46.2. Diseño de ensayos clínicos conducidos en unidades de cuidados intensivos y unidades de cuidados intensivos de emergencia cubanas

Diseño del estudio	Criterios de inclusión	Variables principales de respuesta	Pacientes a incluir (N), evaluados (PE) e incluidos (PI)
1. Fase IV, multicéntrico (10 unidades de cuidados intensivos y emergencias), internacional, doble ciegas, controlado aleatorizado, con placebo a tratar con ácido tranexámico o placebo en una dosis de carga (1 ampolla de 1 g, 100 mL en 10 min) y una dosis de mantenimiento (1 ampolla de 1 g, 100 mg/h ≈ 60 mL/h durante 8 h)	1. Trauma con o en riesgo de hemorragia significativa 2. Menos de 8 h desde la lesión 3. Edad mayor de 18 años 4. Consentimiento del familiar de primera línea	Muerte intrahospitalaria dentro de las cuatro semanas de la lesión	Total PI = 20127 Cuba PE = 858 PI = 568
2. Fase IV, multicéntrico nacional (18 unidades de cuidados intensivos neonatales de 13 provincias), con un único esquema de tratamiento (Surfacen® 100 mg/kg de peso)	1. Síndrome de dificultad respiratoria aguda diagnosticado según las Guías de Prácticas Clínicas en Neonatología y el Protocolo de Uso de presión positiva continúa en la vía aérea nasal, implementados en unidades de cuidados intensivos neonatales en Cuba 2. Criterio para uso temprano de Surfacen® 3. Menos de 2 h de nacido 4. Edad gestacional entre 26 y 36 semanas 5. Consentimiento de la madre o el padre	Tiempo total de ventilación	N no calculado, solo definido periodo de inclusión por dos años. PE = 1092 PI = 225
3. Fase II, multicéntrico (17 unidades de cuidados intensivos de 9 provincias), nacional, abierto, aleatorizado y controlado, con dos grupos de tratamiento: grupo A, tratamiento convencional con oxigenación y ventilación mecánica más Surfacen® (100 mg cada 8 h, por tres días) y grupo B, tratamiento convencional	1. Síndrome de dificultad respiratoria aguda diagnosticado en las primeras 24 h, según criterios de la Conferencia de Consenso Americana-Europea de 1994 2. Edad mayor de 18 años y menor de 75 años 3. Consentimiento del familiar	Relación presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (PaO_2/FiO_2)	N = 72 PE = 210 PI = 39
4. Fase III, multicéntrico (6 unidades de cuidados intensivos pediátricas de 6 provincias), abierto, aleatorizado y controlado, con dos grupos de tratamiento: grupo A, tratamiento convencional con oxigenación y ventilación mecánica más Surfacen® (100 mg, cada 8 h, por tres días) y grupo B, tratamiento convencional	1. Síndrome de dificultad respiratoria aguda diagnosticado en las primeras 72 h, según el Comité de la Conferencia de Consenso Americano Europea de 1998 2. Edad mayo o igual de 28 días y menor o igual de 18 años 3. Consentimiento de padres o del tutor legal	Muerte a los 28 días de la aleatorización	N = 45 por grupo y por cada etapa PE = 111 PI = 42
5. Fase IV, multicéntrico (19 unidades de cuidados intensivos), nacional, con un único esquema de tratamiento: tratamiento convencional más Surfacen® (100 mg, cada 8 h, por tres días)	1. Síndrome de dificultad respiratoria aguda diagnosticado según nueva definición de Berlín de 2012 2. Edad mayor de 18 años 3. Consentimiento del paciente o un familiar de primera línea	Eventos adverso graves/serios en relación de la causalidad con Surfacen®	N estimada para dos años de inclusión 184 PE = 429 PI = 141
6. Fase IV, multicéntrico (14 unidades de cuidados intensivos pediátricas), nacional, con un único esquema de tratamiento: tratamiento convencional más Surfacen® (100 mg, cada 8 h, por tres días)	1.VSíndrome de dificultad respiratoria aguda en pediatría diagnosticado en los primeros siete días, según criterios de la Conferencia de Consenso del Daño Pulmonar Agudo Pediátrico de 2015 2. Edad mayor o igual a 28 días y menor o igual a 18 años 3. Consentimiento de padres o tutor legal	Eventos adverso graves/serios con relación de causalidad muy probable/segura o probable con Surfacen®	N no calculado, solo definido periodo de inclusión por tres años* Hasta diciembre de 2018 PE = 58 PI = 26

* Actualmente en ejecución.

- Definición de responsabilidades en investigadores clínicos y coinvestigadores de las unidades de cuidados intensivos y de las unidades de cuidados intensivos y emergencias.
- Cumplimiento de las responsabilidades según las Buenas Prácticas Clínicas de los recursos humanos involucrados en los ensayos, tales como médicos, farmacéuticos, personal de enfermería y los especialistas en laboratorio clínico, imagenología y banco de sangre.

El CRASH2 fue el primer ensayo clínico multinacional en el que participaron investigadores y coinvestigadores de las unidades de cuidados intensivos y emergencias cubanas. Su ejecución permitió establecer vínculos internacionales con investigadores de otros países e implementar y monitorear un ensayo clínico pragmático, no comercial, con este tipo de diseño.

Como resultado de la conducción de los ensayos clínicos en fase II, III y IV con Surfacen®, el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria dispone, además del registro inicial (0800), de modificaciones aprobadas por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos:

- Para la mejora de la función pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto en 2010.
- Para el uso temprano (en las primeras dos horas de vida) en recién nacidos con peso menor de 1 500 g con evidencia de deficiencia de surfactante y para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrico en 2014.

Estas modificaciones en el registro ofrecen una ventaja al desempeño de médicos especialistas y personal de enfermería en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria/síndrome de dificultad respiratoria aguda en las unidades de cuidados intensivos neonatales, pediátricas y de adultos del país, al disponer en el mercado farmacéutico cubano de un surfactante de origen natural de producción nacional, a indicar a bajas dosis y asociado a la terapia convencional de oxigenación y ventilación mecánica.

Actualmente con la introducción del Surfacen® cubano en la práctica médica habitual, el Sistema Nacional de Salud cubano prescinde de la importación al país de surfactantes de elevados costos en el mercado farmacéutico internacional y permite trazar futuras estrategias para exportar este medicamento y ampliar su plan de desarrollo clínico según criterios de médicos y especialistas.

Capítulo 47. Algunas características de los ensayos clínicos en especialidades quirúrgicas. Experiencias publicadas en Cuba

María Acelia Marrero Miragaya
Johannes René Mestre Cabello

La investigación clínica comprende cualquier investigación de la biología, salud o enfermedad humana para alcanzar un mayor conocimiento sobre estos temas, que debe ser además generalizable y útil para la población o una parte de ella, por ejemplo, el estudio comparativo de dos técnicas quirúrgicas, la comparación de dietas para alcanzar un objetivo terapéutico y, en general, investigaciones sobre cualquier tipo de intervención o terapia, siempre que se realice con seres humanos, puede considerarse investigación clínica, pero no necesariamente tiene que ser una investigación con medicamentos.

En la actualidad los estudios observacionales dominan la literatura quirúrgica, sin embargo, solo pueden demostrar una asociación entre las observaciones y, por lo tanto, proporcionan un nivel de "evidencia" inferior comparado con otros diseños de estudio, como los ensayos clínicos controlados y de asignación aleatoria que tienen la capacidad de demostrar causalidad. La mayoría de los estudios de procedimientos quirúrgicos son series de casos y los ensayos clínicos contribuyen con menos del 10 %. La probabilidad de que los tratamientos en cirugía general se basen en "evidencia" de ensayos clínicos controlados es menos de la mitad de esa probabilidad en medicina interna y la calidad metodológica de los estudios publicados es pobre. Esto, en parte, se debe a que muchas cirugías fueron introducidas antes de que se establecieran los experimentos de asignación aleatoria, a diferencia de la mayoría de medicamentos modernos, y cuando un tratamiento está establecido y sus beneficios son obvios, un estudio con controles no es ético (Sancho, 2004).

Los ensayos clínicos son considerados como una de las mejores fuentes primarias de evidencia, sin embargo, este tipo de investigación es poco utilizado en cirugía y su proporción entre los artículos científicos publicados en revistas quirúrgicas es inferior al 10 %. Las principales dificultades y limitaciones éticas son la poca tradición de los cirujanos en la realización de ensayos clínicos, la irreversibilidad del tratamiento quirúrgico, la necesidad de entrenamiento técnico y experiencia manual, la ausencia de criterios de calidad de la técnica empleada y la influencia del periodo de aprendizaje en los resultados. Se presentan posibles soluciones para estas particularidades.

Cuando se utiliza el ensayo clínico como la mejor opción de diseño para contestar una pregunta de investigación clínica en cirugía con niños, deben valorarse tanto las ventajas como las limitaciones y las dificultades bioéticas de este tipo de estudio.

Cualquier tipo de ensayo clínico que involucra un paciente quirúrgico es considerado en la literatura, sin embargo, es posible distinguir varios tipos de ensayos clínicos en el entorno quirúrgico. Este tipo de ensayo clínico presenta muy baja visibilidad en la literatura científica entre los artículos publicados en relación con especialidades quirúrgicas. Según se reporta solo un tercio de estos son realizados por cirujanos, la cuarta parte comparan dos técnicas quirúrgicas lo que constituye el ensayo clínico en cirugía ideal y son publicados en revistas quirúrgicas de impacto solo una tercera parte (Baines, 2008).

Un factor bioético para explicar la escasez de ensayo clínico en cirugía es la relativa facilidad con la que una nueva técnica quirúrgica puede introducirse en la práctica clínica frente al laborioso proceso de certificación que precisa cualquier nuevo fármaco. Si un cirujano desea introducir una variante en una técnica quirúrgica, suele enfrentarse a poca o ninguna oposición, simplemente puede empezar con el próximo paciente. Si la variante es una técnica radicalmente distinta, la obtención del consentimiento informado del paciente suele ser el único requisito.

Si el mismo cirujano desea comparar la misma nueva técnica con la que ha utilizado durante los últimos años se enfrenta a un laberinto de requerimientos bioéticos, legales y económicos que se añaden a los metodológicos y según Juan Sancho:

> "Cuando se analizan las posibles limitaciones metodológicas, las principales son la variabilidad del cirujano y la irreversibilidad, normalmente, del tratamiento quirúrgico. Esto es lo que condiciona que los pacientes acepten bien que el médico desconozca cuál de las dos pastillas le va a provocar distinto efecto. Si bien esto es relativamente tolerable, lo que el paciente no tolera es que el cirujano no sepa lo que tiene que hacer. Esto influye en la asignación, en la aleatorización, en la aceptación por parte del paciente y en la evaluación de la eficacia" (Sancho, 2004).

Existen una serie de condicionantes alrededor de una intervención quirúrgica, en pacientes y familiares, que son únicas: las expectativas del paciente, el entorno quirúrgico, la personalidad del cirujano, la anestesia, la misma incisión y su cicatriz, todo contribuye al efecto de la cirugía independientemente del efecto específico del procedimiento quirúrgico. Las expectativas dependen de las experiencias previas de los pacientes y sus familiares, la duración de la enfermedad y hasta de la publicidad de este tipo de cirugía en los medios de comunicación, en algunos casos. La evaluación de los resultados puede verse asimismo influida por las esperanzas de los familiares y del cirujano.

Los ensayos clínicos en la cirugía electiva son más factibles a realizar, sin embargo, las cirugías de urgencia

generalmente ocurren fuera de horarios laborales hábiles e implican conductas para salvar una vida, dificultando la asignación aleatoria y la consecución de consentimiento informado en dependencia de la gravedad del paciente. Los fundamentos metodológicos del ensayo clínico son la comparabilidad entre grupos, la evaluación cegada y el análisis objetivo de los resultados. Teniendo en cuenta estos aspectos no se ha establecido un diseño de ensayo clínico ideal que recoja las necesidades especiales de los ensayos clínicos en el ámbito de la cirugía. La débil base metodológica para la distribución aleatoria del paciente, intervenciones quirúrgicas y cirujanos es objeto de grandes controversias.

Tipos de ensayos clínicos quirúrgicos definidos en la literatura y ejemplos de los realizados en Cuba

Ensayo entre dos o más procedimientos quirúrgicos

Se pueden realizar de dos maneras distintas:

- Dos técnicas quirúrgicas similares.
- Técnica nueva y técnica establecida o estándar de referencia. Este tipo constituye el paradigma de ensayo clínico en cirugía.

Un ejemplo es el retractor vesicular y deslizador de nudos con tracción coaxial simultánea: dos nuevos instrumentos quirúrgicos para la colecistectomía minilaparoscópica.

El estudio evalúa la eficacia y seguridad de dos nuevos instrumentos laparoscópicos desarrollados y patentados, que permiten realizar una nueva modalidad de colecistectomía minilaparoscópica desde dos trocares, combinada con tracción vesicular con ligadura. La colecistectomía laparoscópica con el método desde cuatro entradas constituye el procedimiento estándar.

Diseño

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, que incluyó a 100 pacientes, en dos grupos: uno experimental (nueva colecistectomía minilaparoscópica), y uno control (procedimiento estándar, la colecistectomía laparoscópica convencional desde cuatro trocares). En el Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso de La Habana entre 2000 y 2002, se incluyeron pacientes con diagnóstico de colecistopatía crónica litiásica.

Criterios de exclusión

La cirrosis, la obesidad mórbida, los antecedentes de litiasis coledociana, colecistitis, colangitis o pancreatitis, así como la presencia de adherencias extensas en el hipocondrio derecho y la inflamación crónica grave de la pared vesicular.

Variables primarias para evaluar la eficacia

- La tracción del fondo vesicular.
- Colocación y deslizamiento de ligaduras.
- Factibilidad de realizar la técnica propuesta.

Variables secundarias

Tiempo quirúrgico, efectos adversos relacionados con el uso del instrumental y resultados estéticos.

Resultados

Para los pacientes del grupo experimental el tiempo quirúrgico promedio fue más prolongado (59,04 min *vs.* 37,26 min; p = 0,000), sin embargo, el resultado cosmético resultó ser superior (evaluación de heridas de 1,23 *vs.* 2,53; p = 0,00). El retractor vesicular y el deslizador de nudos con tracción coaxial simultánea permiten realizar una variante de colecistectomía minilaparoscópica mediante tracción con hilo, que aventaja a las técnicas de tracción convencionales.

Conclusiones

La técnica requiere experiencia en cirugía laparoscópica. La eficacia y seguridad del procedimiento, así como sus ventajas estéticas, fueron claramente demostradas (Torres Peña, 2003).

Ensayos mixtos: entre procedimiento quirúrgico *versus* fármaco, otro tipo de procedimiento o un placebo

Se pueden realizar de dos maneras distintas:

- Procedimiento quirúrgico y tratamiento farmacológico de displasia de bajo grado en pacientes con esófago de Barrett.
- Procedimiento quirúrgico y procedimiento quirúrgico asociado a otro tipo de tratamiento.

Los ensayos clínicos que comparan una técnica quirúrgica *vs.* tratamiento farmacológico, presentan unos diseños metodológicos muy complicados ya que combinan los tratamientos farmacológicos con los quirúrgicos, la comparabilidad entre grupos, el enmascaramiento es difícil, la aleatorización, la evaluación y el análisis objetivo de los resultados conlleva a diseños y técnicas estadísticas específicas.

Un ejemplo es la utilización del Tisuacryl® en la anastomosis del esófago con otros segmentos del tubo digestivo.

Se realizó un ensayo clínico de fase II, prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico, a simple ciegas, que se extendió desde enero de 1998 hasta febrero de 2005. Se incluyeron pacientes que ingresaron en los hospitales Calixto García y Miguel Enríquez con el diagnóstico de enfermedades esofágicas. Se logró la introducción en el país de una nueva aplicación para el adhesivo tisular Tisuacryl® y se demostró que la utilización del producto es una opción significativamente más ventajosa que el procedimiento convencional solo con sutura, ya que se obtuvo una eficacia del 93 % en el grupo experimental respecto al 64 % en el grupo control. Uno y otro grupo eran homogéneos respecto a las variables demográficas y de control. El tratamiento con Tisuacryl® disminuyó la frecuencia de aparición de fístulas esofágicas y no se reportaron eventos adversos en relación con la aplicación del producto (Roque González y García Gutiérrez, 2006).

Ensayo clínico farmacológico en pacientes quirúrgicos

Se pueden realizar de dos maneras distintas:

- Tratamiento farmacológico y placebo.
- Dos o más tratamientos farmacológicos distintos.

El más común de los ensayos clínicos en cirugía. Donde se investigan fármacos en pacientes quirúrgicos que son utilizados para evitar o minimizar complicaciones transoperatorias o posoperatorias. También para potencializar efectos de control de la enfermedad luego de cirugía oncológica.

Un ejemplo es el uso del ácido épsilon aminocaproico en cirugía torácica electiva.

Se realizó ensayo clínico terapéutico, comparativo, prospectivo y aleatorizado a 60 pacientes de ambos sexos, a quienes se les realizó cirugía torácica electiva, con el objetivo de evaluar la eficacia del ácido épsilon amino caproico en cuanto a la disminución del sangramiento posoperatorio y las transfusiones homólogas en este periodo, así como describir sus posibles reacciones indeseables. Se encontró que la cantidad de sangre colectada en el posoperatorio fue significativamente menor en el grupo tratado con ácido épsilon amino caproico que en el control tanto a las 6 h como a las 24 h de finalizada la intervención. Las unidades de glóbulos transfundidas en el transoperatorio fueron semejantes en los dos grupos, pero la cantidad de glóbulos administrados en el posoperatorio resultó significativamente menor en el grupo estudio, al igual que la proporción de pacientes que necesitó transfusión homóloga en este grupo. No se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a las reacciones indeseables (León Vázquez, 2001).

Principales dificultades detectadas en los ensayos clínicos quirúrgicos

- Poca experiencia por los cirujanos para la realización de este tipo de ensayo.
- Requiere de estudios multicéntricos ya que el reclutamiento de pacientes es muy lento.
- Irreversibilidad del tratamiento quirúrgico.
- Escaso financiamiento de los ensayos clínicos quirúrgicos.
- Requieren de una preparación (entrenamiento) de todo el equipo de cirujanos participantes con el fin de homogenizar la técnica o las técnicas quirúrgicas en cuestión.
- Presencia de riesgo inherente al tratamiento quirúrgico.
- En el ámbito internacional desde el punto de vista tecnológico requieren de muchos recursos y más aún cuando estas técnicas demandan instrumentales novedosos. Por lo que las grandes compañías farmacéuticas demuestran poco interés en el financiamiento de estos.

Consideraciones finales

En la práctica habitual en Cuba existe muy poca preparación metodológica por parte de los cirujanos para el diseño y conducción de un ensayo clínico quirúrgico. Además, suele suceder que se implementan novedosas técnicas quirúrgicas o bien modificaciones de técnicas ya establecidas fuera del marco de un ensayo clínico. Cada cirujano basado en su experiencia aplica las técnicas quirúrgicas que se investigan y en la mayoría de las ocasiones no son reflejados las modificaciones, complicaciones y beneficios en el consentimiento informado, lo cual constituye violaciones éticas y de las Buenas Prácticas Clínicas.

Este tipo de ensayo requiere de un diseño y metodología que debe ser realizado por los propios cirujanos formados en esta disciplina. Conlleva un entrenamiento amplio para homogenizar las técnicas quirúrgicas. Es muy importante diseñar estudios multicéntricos para un mayor reclutamiento de pacientes, donde lógicamente participen los centros de mayor experiencia e incidencia de la enfermedad a tratar.

Capítulo 48. Ensayos clínicos en oncología

Ivis Cristina Mendoza Hernández

Los ensayos clínicos en oncología pueden presentar particularidades en su diseño dependiendo del tipo de medicamento que se evalúa, la indicación específica, el producto en investigación, el interés desde el punto de vista regulatorio, entre otros aspectos.

Muchos de estos factores influyen igualmente en la selección de la variable a estudiar, según los objetivos del estudio, para cada fase del desarrollo de un nuevo medicamento.

La selección de la variable principal depende de factores relacionados principalmente con el producto en investigación y la enfermedad en estudio. Dentro de los que dependen del producto en investigación se debe tener en cuenta:

- ¿Cuánto se conoce acerca del producto en investigación?: la seguridad, el efecto y la eficacia.
- ¿Cuál es el posible mecanismo de acción del nuevo producto en investigación?: si se conoce o aún está en estudio.
- ¿Si es un nuevo producto, un biosimilar, un genérico?: de qué información previa se dispone que permita hacer inferencias o no, sobre el nuevo medicamento.
- ¿Qué se espera desde el punto de vista del ámbito regulador con la realización del ensayo clínico?: un nuevo registro, un registro condicionado o la acumulación de evidencia ya sea preliminar o confirmatoria, para continuar la evaluación clínica del producto en investigación.

Sin embargo, para la selección de la variable también influye la enfermedad o situación clínica en estudio. Debe tomarse en consideración:

- ¿Si existen alternativas de tratamiento disponibles para esa enfermedad?
- ¿Cuán efectivos y seguros son esos tratamientos disponibles?
- ¿Qué aceptación tiene por los pacientes y los médicos, los tratamientos introducidos para el manejo de la enfermedad?
- ¿En qué etapa de la enfermedad es que se necesita o se puede intervenir?: nuevo diagnóstico, enfermedad refractaria, estadios avanzados, enfermedad recurrente o enfermedad metastásica.

Partiendo del conocimiento previo existente se hace la selección del diseño para el nuevo estudio. En el capítulo 7 se abordaron diferentes tipos de diseños que pueden seleccionarse para llevar a cabo un ensayo clínico. En los últimos años los diseños adaptativos han sido de gran aceptación en este escenario dado las ventajas que tienen en relación con la posible adaptación de elementos del diseño durante la conducción del ensayo clínico. Como se abordó en el capítulo 7, dentro de los principales elementos que se pueden modificar en el curso del ensayo clínico se encuentran los criterios de elegibilidad de los pacientes, la dosis en estudio, la duración del tratamiento, los criterios para la evaluación de la respuesta clínica, así como elementos estadísticos que incluyen la aleatorización, el diseño, la hipótesis del estudio y el tamaño de la muestra, entre otros.

Variables de respuesta de elección

Para demostrar la seguridad, el efecto y la eficacia de los medicamentos en oncología se han propuesto diferentes variables. En las fases tempranas del desarrollo de estos medicamentos se ha evaluado la seguridad, del mismo modo que se hace para otros tipos de medicamentos. Puede considerarse, además, la evaluación de la toxicidad durante el tratamiento y la morbilidad posquirúrgica.

Como parte de las variables empleadas para evaluación del efecto y la eficacia de los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades oncológicas se conocen tradicionalmente la evaluación de la respuesta tumoral (completa, parcial y la tasa de respuesta) y el control del tumor (estabilización de la enfermedad). En cambio, en las fases tardías, en busca de la eficacia, se evalúa la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y se retoman aspectos de la seguridad como efectos tardíos (eventos adversos), además de evaluar el efecto en la calidad de vida de los pacientes.

Dentro de las principales variables evaluadas en los ensayos clínicos en oncología se encuentran con frecuencia:

- Supervivencia global.
- Supervivencia libre de enfermedad.
- Tasa de respuesta objetiva.
- Tiempo a la progresión.
- Supervivencia libre de progresión.
- Tiempo hasta la interrupción del tratamiento.
- Tiempo a la progresión de los síntomas /tiempo a la aparición de los síntomas.
- Biomarcadores.
- Calidad de vida.
- Seguridad.

Supervivencia global

Se define como el tiempo desde la aleatorización del paciente hasta el fallecimiento por cualquier causa. Constituye la variable más confiable para ensayos clínicos en cáncer.

La mejoría en la supervivencia global es un beneficio clínico incuestionable. Es una variable precisa y fácil de medir, documentada por la fecha de fallecimiento, libre de sesgos.

Supervivencia libre de enfermedad

Se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia o recaída del tumor, la aparición de un segundo tumor o la muerte por cualquier causa.

Tasa de respuesta objetiva

Se define como la proporción de pacientes con reducción en el tamaño del tumor, según criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos, en una cantidad predefinida anteriormente y en un periodo mínimo de tiempo también predefinido.

La duración de la respuesta es medida desde el tiempo de la respuesta inicial hasta documentar la progresión del tumor. La respuesta objetiva considera la suma de la respuesta parcial y la respuesta completa.

Es directamente atribuible al efecto antitumoral del medicamento aún en ensayo clínico de un grupo. Algunos promotores han propuesto incluir enfermedad estable como componente de la respuesta objetiva, pero la evaluación del efecto del medicamento generalmente involucra comparación con un control en estos casos.

La respuesta objetiva es la variable primaria surrogada usada para la aprobación acelerada de medicamentos para el tratamiento del cáncer, por muchas razones:

– Es atribuible directamente al efecto del medicamento.
– La respuesta del tumor es ampliamente aceptada como relevante por los oncólogos y en las guías de tratamiento del cáncer.
– Cuando es suficientemente alta y con duración suficiente de la respuesta, señalan a un posible beneficio clínico para el paciente.

Tiempo a la progresión

Se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor. Para el caso en que el paciente fallezca sin que se documente previamente la progresión del tumor, solo se considera el evento muerte para aquellas relacionadas con el tumor.

Supervivencia libre de progresión

Se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o la muerte por cualquier causa.

Tiempo hasta la interrupción del tratamiento

Se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la interrupción del tratamiento por cualquier razón (incluyendo progresión de la enfermedad, toxicidad del tratamiento o muerte).

Biomarcadores

La determinación de biomarcadores de sangre u otros fluidos corporales no ha servido como variable primaria para la aprobación de nuevos medicamentos de forma independiente. Se requieren investigaciones adicionales para determinar si una mejoría en esos marcadores es suficientemente confiable para predecir beneficio clínico o establecer surrogados de beneficio clínico. Sin embargo, se ha aceptado en ocasiones su inclusión como elemento de evaluación, por ejemplo:

– CA-125 en cáncer de ovario avanzado refractario.
– PSA en cáncer de próstata hormono refractario.

Para validar un biomarcador se parte de identificar marcadores biológicos en ensayo clínico en fase II, que son usados como elemento para estratificar en estudios en fase III. De los ensayos previos se buscan evidencias que permitan establecer si el marcador propuesto puede ser considerado un factor predictivo o un factor pronóstico. Esto requiere un riguroso proceso de evaluación, la existencia de datos controles y de datos de pacientes con marcadores negativos.

Teniendo en cuenta que el tamaño de muestra en los ensayos clínicos en fase II generalmente es reducido se puede proponer el uso de diseños adaptativos en los estudios en fase III, de modo que se logre estratificar los pacientes según el criterio definido de biomarcador negativo o positivo. Si se detectan diferencias estadísticas se puede entonces continuar solo con los pacientes con el biomarcador positivo, lo cual favorece la selección de los pacientes que se pueden beneficiar del nuevo medicamento.

Encuestas de calidad de vida

En los ensayos clínicos se usan encuestas de calidad de vida validadas, específicas por indicaciones, generalmente las recomendadas por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Dentro de las más recomendadas se encuentran:

– General: EORTC QLQ-C30.
– Próstata: EORTC QLQ-PR25.
– Mama: EORTC QLQ-BR23.
– Pulmón: EORTC QLQ-LC13.
– Colorrectal: EORTC QLQ-CR38.

Seguridad

Las variables de seguridad incluyen la descripción del evento adverso, la clasificación de la intensidad del mismo, generalmente siguiendo los criterios definidos en los criterios comunes de toxicidad según las versiones vigentes. Resulta de interés, además, la evaluación de la duración del evento adverso, la gravedad con que se presenta el mismo dependiendo de la implicación para la vida del paciente, la posible relación de causalidad con el producto en investigación, el tratamiento indicado para el manejo del evento adverso, la actitud seguida frente al tratamiento en estudio, entre otras variables que resulten de interés.

Criterios de evaluación de respuesta

La introducción de nuevos tratamientos para el manejo de las enfermedades oncológicas vino acompañado de nuevos retos para estandarizar los criterios de respuesta empleados para decidir en relación con el posible efecto y eficacia del tratamiento.

El uso de las variables para la aprobación de nuevos medicamentos en oncología ha evolucionado con los años. En la década de los años cincuenta, con la introducción de los primeros medicamentos, la decisión del posible efecto se basaba en la evaluación médica, totalmente subjetiva de la respuesta del tumor.

Pero ya desde la década de los años setenta se comienza a evaluar el porcentaje de respuesta objetiva (ORR), determinado por la medida del tumor a través de estudios radiológicos o examen físico. Sin embargo, fue necesario el consenso internacional y la introducción de guías o criterios de respuestas que favorecieran la evaluación uniforme de los diferentes tratamientos.

En 1977 se publican los principios para la evaluación de la respuesta en el tratamiento del cáncer de mama (Hayward, 1977). Ya a inicio de la década de los años ochenta se exige para la aprobación de nuevos medicamentos mayor evidencia de beneficio clínico, como mejora en la supervivencia, en la calidad de vida de los pacientes, mejora física en el funcionamiento o mejora en los síntomas relacionados con el tumor, beneficios no siempre pronosticados para el paciente por el porcentaje de respuesta objetiva.

En 1981 la Organización Mundial de la Salud adopta los criterios para la evaluación de los tumores sólidos a partir de los criterios para cáncer de mama (Miller, 1981) y en 1983 se usa por primera vez el término *variable surrogada*.

En la década de los años noventa fueron usadas variables surrogadas del beneficio clínico, por ejemplo: mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (aceptada como variable en estudios en cirugía selectiva) y la duración de la respuesta completa.

En 1990 es aceptada la supervivencia libre de enfermedad como variable principal en la evaluación de la eficacia del tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo y en 1991 es aceptada la supervivencia libre de progresión como variable principal en la evaluación del efecto de carboplatino en el tratamiento a pacientes con cáncer de ovario. En este mismo año se propone la supervivencia libre de enfermedad como variable principal en escenarios adyuvantes.

En 1996 se actualizan los criterios de la Organización Mundial de la Salud en relación con los avances en el área de la imagenología y se hace mayor énfasis en la evaluación de la tasa de respuesta.

Los criterios de respuesta específicos para linfoma no Hodgkin se introducen por Cheson en 1999 y en este mismo año Bubley define criterios específicos para cáncer de próstata hormono refractario.

Un cambio significativo en los criterios de evaluación de respuesta se produce en el 2000, cuando se publican los criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos, según los criterios de Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) (Therasse, 2000), con una actualización (1.1) de Eisenhauer en el 2009.

En el 2003 se recomienda la supervivencia libre de enfermedad como variable principal para ensayos clínicos en cáncer de pulmón de células no pequeñas y en el 2004 para ensayos clínicos en cáncer de colon en escenario adyuvante.

En el 2007 se publica la versión final de la guía de la Agencia de Alimentos y Medicamentos americana sobre variables principales en ensayos clínicos en cáncer (FDA, 2007).

Con el éxito alcanzado con las modalidades de quimioterapia combinada y el descubrimiento de numerosos nuevos agentes, parecía que todos los tipos de cáncer podían ser tratados, si tan solo se lograba administrar la combinación adecuada de fármacos, en las dosis correctas y a intervalos apropiados de tiempo. Sin embargo, es conocido que muchos de estos agentes quimioterapéuticos fueron descubiertos básicamente por casualidad, por ensayo o inhibiendo la ruta crítica del metabolismo de la división celular, pero nunca por investigación particularmente específica para un tipo de célula cancerígena o para un blanco terapéutico específico.

El efecto se lograba mayormente a través de la citotoxicidad que provoca la reducción del tumor, pero dejaba interrogantes asociadas a cómo manejar la toxicidad asociada o qué efecto se alcanzaría a largo plazo en la supervivencia de los pacientes.

En la actualidad se conoce que el cáncer permanece entre las principales causas de enfermedad y muerte a nivel mundial y que la quimioterapia convencional citotóxica

ha fallado en curar la mayoría de los tipos de cáncer, sobre todo en escenarios metastásicos de la enfermedad.

Sin embargo se abre una nueva ventana con los avances en investigaciones moleculares y genéticas, que han permitido adentrarse en la señalización que regula la actividad celular, como lo es la proliferación y la supervivencia. Muchos de estos sistemas de señalización se encuentran alterados en células cancerígenas. Es así que surgen nuevas alternativas de tratamiento. Por ejemplo, las pequeñas moléculas como los inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, Gleevec®) que ha alcanzado hasta un 90 % de respuesta completa en pacientes con leucemia mieloide crónica o la inmunoterapia, con el surgimiento de los anticuerpos monoclonales, como el rituximab, un antiCD20 para el tratamiento del linfoma no Hodquin que logró tasas de respuesta muy superiores a la de los tratamientos tradicionales para este tipo de pacientes.

La introducción de estos nuevos tratamientos lleva a cuestionarse entonces si se puede mantener la misma estrategia de tratamiento y evaluación con los nuevos medicamentos que surgen para la terapia contra el cáncer. La respuesta parece ser no.

En la actualidad se trata del tránsito de la investigación dirigida a un nuevo producto a la investigación dirigida a la enfermedad, partiendo de la base de un producto el cual se identifica que es capaz de actuar sobre un blanco terapéutico en una determinada enfermedad. Es el camino hacia la especificidad del tratamiento.

Evaluación de respuesta con terapia inmune

La introducción de criterios para la evaluación de la respuesta inmune se sustenta en evidencias derivadas de los estudios realizados, por ejemplo, se conoce que con la administración al paciente de medicamentos que modulan el sistema inmune la respuesta clínica puede manifestarse después de un incremento inicial en el tamaño del tumor e incluso luego de la aparición de nuevas lesiones o la progresión de la enfermedad.

En estudios con citoquinas, vacunas y anticuerpos monoclonales, la respuesta completa, parcial o estable se ha alcanzado después de un incremento inicial en el tamaño del tumor caracterizado como enfermedad progresiva, según los criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos (criterios RECIST).

La enfermedad estable se caracteriza tanto por un incremento en la medida del tumor insuficiente para definir una enfermedad progresiva como por una disminución también insuficiente que no permite evaluar una respuesta parcial. Sin embargo, con la terapia inmune la enfermedad estable puede ser vista como un efecto del tratamiento.

La aparición de actividad antitumoral medible puede ser más prolongada con la terapia inmune que con las terapias citotóxicas.

La respuesta a la terapia inmune puede ocurrir después de la progresión convencional de la enfermedad (evaluado por los criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos), por lo que la interrupción de la terapia inmune en presencia de enfermedad progresiva puede no ser apropiada. Puede considerarse clínicamente insignificante la progresión, por ejemplo, la aparición de nuevas lesiones pequeñas en presencia de respuesta en la lesión diana inicial. El aparente incremento en el tamaño del tumor que en ocasiones precede a la respuesta en los pacientes con terapia inmune puede reflejar:

– Un crecimiento continuo del tumor hasta desarrollar una respuesta inmune suficiente.
– Una infiltración transitoria de células inmunes con o sin edema que se manifiesta con un aumento de tamaño del tumor.

Es por ello que en determinadas situaciones clínicas se puede proponer en el protocolo continuar con el tratamiento después de la progresión:

– Cuando el paciente mantiene el resto de los criterios de selección establecidos en el protocolo.
– Cuando no se ha observado toxicidad dosis limitante.
– Si no existe deterioro del estado general del paciente.
– Si no existe otra terapia curativa para la indicación.
– Si no representa demora para la intervención inminente para prevenir complicaciones serias de la progresión de la enfermedad, por ejemplo, metástasis al sistema nervioso central.
– Cuando existen evidencias clínicas de ensayos clínicos en fases tempranas que sugieren demora en alcanzarse el efecto.

Basado en el análisis de gran número de ensayos clínicos que utilizaron criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos, para la evaluación de la respuesta objetiva, es que las nuevas guías de conceso para la evaluación de la respuesta inmune recomiendan considerar:

– Que puede existir una mejoría potencial a largo plazo y una respuesta después de la enfermedad progresiva.
– El riesgo-beneficio de la discontinuación del tratamiento.
– Confirmar la enfermedad en progresión y luego evaluar si es clínicamente significativa.
– Valorar si la duración de la enfermedad estable representa un beneficio para el control de la enfermedad en el paciente.

Del mismo modo, en el análisis de esos estudios se han observado diferentes patrones de respuesta, asociados con favorable supervivencia, como son:

- Reducción de las lesiones iniciales sin aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable duradera (en algunos pacientes seguida de un lento decrecimiento en las medidas del tumor).
- Respuesta después de un incremento en la medida total del tumor.
- Respuesta de la lesión diana en presencia de nuevas lesiones.

Luego de completar el análisis de ensayos clínicos en curso que usan como herramienta de evaluación los criterios de respuesta inmune, se tiene respuesta si estas nuevas herramientas suplen los vacíos en la evaluación de la respuesta de métodos anteriores (Wolchok *et al*., 2009).

Bibliografía

Acosta, R., Arronte, J., Cabrera, N. (2000). Evaluación del Surfacen® en el síndrome de dificultad respiratoria del prematuro. *Revista Cubana de Pediatría*, 72 (4), 287-289.

Agencia Médica Europea (2006). Guía para la Investigación Clínica de Productos Medicinales en el tratamiento de pacientes con el Síndrome de Distress Respiratorio Agudo. Londres: Comité para los Productos Medicinales de Uso Humano. Disponible en: http://www.emea.europa.eu

Andrus, J. K., Toscano, C. M., Lewis, M. *et al.* (2007). *A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO's ProVac initiative*. Public health reports, pp. 811-816.

Atkins, D., Eccles, M., Flottorp, S. *et al.* (2004). Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Services Research*, 4(1),38.

Austrian, R. (1986). Some aspects of the pneumococcal carrier state. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 18, 35.

Baigorri, F., Saura, P. y Artigas, A. (2002) Las unidades de cuidados intensivos y la atención integral del enfermo crítico. *Med Intensiva*, 26(5), 251-252.

Baines Perez, B. (2008). Medical ethics for children: applying the four principles to paediatrics. *J Med Ethics,* 34, 141-145.

Barreira, E., Muñoz, G., Cavalheiro, P. *et al.* (2015). The Brazilian Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Study Group. Epidemiology and Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children According to the Berlin Definition: A Multicenter Prospective Study. *Critical Care Medicine,* 43(5).

Barrese Pérez, Y., Hidalgo Sánchez, Á. O., Ávila Albuerne, Y., Uranga Piña, R., Díaz Casañas, E. y Fernández Limia, O. (2015). Surfactante pulmonar exógeno en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Neumología y Cirugía de Tórax,* 74(3).

Bastida, J. L., Oliva, J., Antoñanzas, F. *et al.* (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*, 24(2), 154-170.

Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L. *et al.* (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 149, 818-824.

Black, S., Shinefield, H., Fireman, B. *et al.* (2000). Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 19(3), 187-195.

Bleidorn, J. (2014). Family Physicians as Clinical Trial Investigators?-A Qualitative Study of Physicians' Experiences with a Double-Blind Clinical Trial. Fam Med Med Sci Res, 3(2), p. 41.

Brilli, R. J., Spevetz, A., Branson, R., Campbell, G., Cohen, H., Dasta J. F. *et al.* (2001). Critical care delivery in the intensive care unit: Defining clinical roles and the practice model. *Crit Care Med*, 29, 2007-2019.

Bubley, G. J., Carducci, M., Dahut, W., Dawson, N., Daliani, D., Eisenberger, M. *et al.* (1999). Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *JCO*, 17(11), 3461-3467.

Camacho Badilla, K., Falleiros Arlant, L. H., Brea del Castillo, J. *et al.* (2015). Enfermedad neumocóccica: nuevos retos y propuestas para América Latina. *Rev Chilena Infectol*, 32(2), 211-212.

Campbell, N. C., Murray, E., Darbyshire, J. *et al.* (2007). Designing and evaluating complex; interventions to improve health care. *British Medical Journal*, 334(7591), 455.

Castillejo, M. y Zulaica, C. (2007). *Calidad de la evidencia y grado de recomendación*. Guías Clínicas, p. 7.

CECMED (2015). Requerimientos para la Certificación de Buenas Prácticas Clínicas. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Disponible en: http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res.no_.219.regulacion.m_82-42.pdf

Cencec/Censa (2003). Aspectos éticos-bioéticos en la atención del paciente crítico. *Rev Cubana Med*, 42 (1).

Cencec/Censa (2011). Informe final del ensayo clínico fase II. Evaluación de la eficacia y la seguridad del Surfacen® en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo en el adulto.

Cencec/Censa (2013). Informe final del ensayo clínico fase IV. Evaluación de la efectividad y seguridad del uso temprano del Surfacen® en recién nacidos pretérminos con síndrome de distrés respiratorio.

Cencec/Censa (2014). Informe final del ensayo clínico fase III. Evaluación de la eficacia y seguridad del Surfacen® en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo en edades pediátricas.

Cencec/Censa. (2016). Informe final del ensayo clínico Evaluación de la seguridad y efectividad del Surfacen®, en combinación con la terapia convencional en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto. Extensión nacional.

Centro de Química Biomolecular (2014). Evaluación de la inmunogenicidad y eficacia del candidato vacunal heptavalente contra neumococos en niños preescolares. Fase II/III. (ESCANI). CQB. La Habana. Disponible en: http://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000182-Sp [consultada 11.10.2017].

Clark, A., Jauregui, B., Griffiths, U. *et al.* (2013). TRIVAC decision-support model for evaluating the cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b, pneumococcal and rotavirus vaccination. *Vaccine*, 31, C19-C29.

Craig, P., Dieppe, P., Macintyre, S. *et al.* (2008). Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *British Medical Journal*, 337.

Cheson, B. D., Horning, S. J., Coiffier, B., Shipp, M. A., Fisher, R. I., Connors J. M., *et al.* (1999). Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *JCO*, 17(4), 1244-1253.

D'Agostino, R. (2009). The Delayed-Start Study Design. *N Engl J Med*, 361, 1304-1306.

Dagan, R., Givon-Lavi, N., Greenberg, D. *et al.* (2010). Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy. *J Infect Dis*, 201,1570-1579.

de Luis Cabezón, N., Sánchez Castro, I., Bengoetxea Uriarte, Rodrigo Casanova, M. P., García Peña, J. M. y Aguilera Celorrio, L. (2014). Síndrome de distrés respiratorio agudo: revisión a propósito de la definición de Berlín. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación,* 61(6).

Díaz H., Manzanares D., Sosa A. *et al.* (1999). Low Doses of Surfactant in the Treatment of Adult Respiratory Distress Syndrome. Hospital Docente Universitario Calixto García. Primer Congreso de Medicina Crítica. Disponible en: http://www.uninet.edu/cimc99/abstract/00130AO.html

Dickinson, F. O. and Toraño, G. (2015). Pneumococcal meningitis in Cuban children and adolescents: A fifteen years follow up. *Pediatrics Research International Journal*. DOI: 10.5171/2042. 596251. p. 1-11.

Dotres, C. P., Puga, R, Brono, C. R. *et al.* (2014). Safety and preliminary immunogenicity of Cuban pneumococcal conjugate vaccine candidate in healthy children: A randomized phase I clinical trial. *Vaccine*, 32(41), 5266-5270.

Duke, G., Green, J. and Briedis, J. (2004). Survival of critically ill medical patients is time-critical. *Crit Care Resusc*, 6(4), 261-267.

Eisenhauer, E., Therasseb, P., Bogaertsc, J., Schwartzd, L.H., Sargente, D., Fordf, R. *et al.* (2009). New response evaluation criteria in Solid Tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45, 228-247.

Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (London School of Hygiene & Tropical Medicine) (2010). CRASH 2. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage: a randomised, placebo-controlled trial. Disponible en: http://www.thelancet.com DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5

Etxeberria, A., Rotaeche, R., Rico, R. *et al.* (2012). Evaluación y síntesis de la evidencia científica. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Manual Metodológico. La Habana.

FDA (2005). Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. FDA/CDER. Washington, DC.

FDA (2016) Botanical Drug Development. Guideline for Industry. Revision 1 Washington, DC.

FDA (2018). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Disponible en: https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm

Feikin, D. R., Kagucia, E. W., Loo, J. D. et al. (2013). Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*, 10, e1001517.

Gagnier, J. J., Boon, H., Rochon, P., Moher, D., Barnes, J., Bombardier, C. and Consort Group (2006). Reporting Randomized, Controlled Trials of Herbal Interventions: An Elaborated Consort Statement. *Ann Intern Med*, (144), 364-367. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/16520478

Gálvez González, A. M., García Fariñas, A., Portuondo Sánchez, L., Bastanzuri, C., Collazo Herrera, M. (2012). Economic assessment in health care and the decision-making in the health care context. *Revista Cubana de Salud Pública*, 38(2), 253-262.

García Fariñas, A., Gálvez González, A. M. and García Rodríguez, J. F. (2010) Critical methodological aspects of the health economic assessments in the Cuban setting. *Revista Cubana de Salud Pública*, 36(3), 233-235.

Grade Working Group (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, 328(7454), 1490.

Gray, B. M., Converse, G. M. and Dillon, H. C. (1980). Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *Journal of Infectious Diseases*, 142(6), 923-933.

Grimes, D. A., Hubacher, D., Nanda, K. *et al.* (2005). Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *The Lancet*, 366(9480), 172-174.

Harboe, Z. B., Valentiner-Branth, P., Benfield, T. L. *et al.* (2010). Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine*, 28(14), 2642-2647.

Hayward, J. L., Carbone, P. P., Heusen, J. C., Kumaoka, S., Segaloff, A. and Rubens, R. D. (1977). Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *British Journal of Cancer*, 35, 292-298. DOI: https://doi.org/10.1002/1097-0142(197703)39:3<1289::AID-CNCR2820390 340>3.0.CO;2-F

Hernández Rodríguez, A. I. *et al.* (2017). *Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

Ibarz-Pavón, A. B., Lemos, A. P., Gorla, M. C., Regueira, M., Gabastou, J. M. and SIREVA Working Group II (2012). Laboratory-based surveillance of Neisseria meningitidis isolates from disease cases in Latin American and Caribbean countries, SIREVA II 2006–2010. *PloS One*, 7(8).

Instituto Finlay de Vacunas (2017). Ensayo comunitario de intervención para evaluar los efectos directos e indirectos de la vacunación antineumocócica con PCV7-T en población pediátrica de Cienfuegos y Santiago de Cuba, 2017-2021. (NeumoEfect). La Habana. Disponible en: http://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000255-Sp.Consultada11.2017

Jovella, A. J. y Navarro Rubio, M. D. (1995). Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)*,105, 740-743.

Kuehl, P., Paul, P. and González, T. (2003). Using mock inspections to prepare for FDA GCP inspections. *Applied Clinical Trials*, 12(2), 44.

Lagos, R., Muñoz, A., Valenzuela, M. T. *et al.* (2002). Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 21(12), 1115-1123.

León Vázquez, A. (2001). Uso del ácido épsilon aminocaproico en cirugía torácica. *Rev Cubana Cir,* 40(2), 112-118.

Levy Rodríguez, M. (2002). Farmacología. Su historia. En: Morón Rodríguez, F. y Levi Rodríguez, M. *Farmacología General*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, p. 1.

Linares Pérez, N., Toledo Romaní, M. E. y Valdés Balbín, Y. (2018). La vigilancia y la evaluación de impacto como estrategias de salud pública: Aportes para la introducción de la nueva vacuna cubana contra *Streptococcus pneumoniae*. *Vacunas*, 19(2), 44-51.

Linares Pérez, N., Toledo Romaní, M. E., Mederos, D. S. *et al.* (2018) Evaluation Strategy Support the Introduction the New Cuban Conjugated Pneumococcal Vaccine in the National Health System. *J Vaccines Vaccin*, 9, 385.

Linares Pérez, N., Toledo Romaní, M. E., Santana Mederos, D. *et al.* (2017). From individual to herd protection with pneumococcal vaccines: the contribution of the Cuban pneumococcal conjugate vaccine implementation strategy. *International Journal of Infectious Diseases*, 60, 98-102.

Loo, J. D., Conklin, L., Fleming Dutra, J. *et al.* (2014). Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 33, S161-S71.

López, L., Egues, L., Perez, A. *et al.* (2018). Experiencia cubana en inmunización 1962-2016. *Rev Panam Salud Pública*, 42.

Mackenzie, G. A., Hill, P. C., Sahito, S. M. *et al.* (2017). Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis*. DOI: http://dx.doi.org/10.1016 /S1473309917)30321-3

Mansi, B., Clark, J., David, F. *et al.* (2012). Ten Recommendations for Closing the Credibility Gap in Reporting Industry-Sponsored Clinical Research: A Joint Journal and Pharmaceutical Industry Perspective. *Mayo Clin Proc*, 87(5), 424-429

Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M. and Winkler, A. (1981). Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47207-47241. DOI: https://doi.org/10.1002/1097-0142 (19810101)47:1<207: AID-CNCR2820470134>3.0.CO;2-6

Ministerio de Salud Pública (1990). Programa Nacional de Vacunación. Dirección Nacional de Epidemiología. La Habana.

Ministerio de Salud Pública (1999). Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos. Dirección Nacional de Epidemiología. La Habana.

Ministerio de Salud Pública (2013). Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pediatría. La Habana.

Ministerio de Salud Pública (2013). Programa Nacional de Prevención y Control de las Infecciones Respiratorias Agudas. Dirección Nacional de Epidemiología. La Habana.

Moore, G. F., Audrey, S., Barker, M. *et al.* (2015). Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *British Medical Journal*, 350, h1258.

Müller, T., Bein, T., Philipp, A., Graf, B., Schmid, C. and Riegger, G. (2013). Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults- a treatment rediscovered. *Dtsch Arztebl Int*, 110(10), 159-166. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0159

National Academy Press (2004). *Immunization safety review: vaccines and autism Institute of Medicine*. Washington, DC.

Oliveira, L. (2013). La vigilancia de la enfermedad neumocócica en América Latina y Caribe: conceptos, oportunidades y desafíos. V Simposio de Neumococo; São Paulo, Brasil.

OMS (2003). Directrices de la Organización Mundial de la Salud sobre Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección de plantas medicinales.

OPS (1978). Declaración de Alma-Ata. Conferencia Internacional de Alma-Ata. URSS.

OPS (2005). Buenas prácticas clínicas: documento de las Américas. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Washington DC.

OPS (2007). Módulo I. Autoridad Regulatoria Nacional. En: *Vacunación Segura*. Módulos de capacitación. Washington DC.

OPS (2007). Módulo II. Laboratorios de Control de Calidad. En: *Vacunación Segura*. Módulos de capacitación. Washington DC.

OPS (2007). Módulo III. Prácticas de inyección segura. En: *Vacunación Segura*. Módulos de capacitación. Washington DC.

OPS (2009). *Vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas en menores de 5 años. Guía Práctica*. Publicación Científica y Técnica No. 633. Washington DC.

OPS (2010). *Fundamentos de los sistemas de salud y salud pública: Introducción a las funciones esenciales de salud pública*. Washington DC.

Parveen, A., Parveen, B., Parveen, R. and Sayeed, A. (2015). Challenges and guidelines for clinical trial of herbal drugs. *J Pharm Bioallied Sci*, 7(4), 329-333.

Pavia, M., Bianco, A. and Nobile, C. G. (2009). Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*, 123(6), e1103-e10.

Philipe, J., Thomas, N. J., Willson, D. F. *et al.* (2015). Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*, 16, 428-439.

Plans Rubio, P. (2014). Is the current prevention strategy based on vaccination coverage and epidemiological surveillance sufficient to achieve measles and rubella elimination in Europe? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 12(7), 723-726.

Quinche, F. (2005). WHO, Handbook for good clinical research Practice (GCP). Guidance for implementation. Éthique & Santé, 3(3), 177-178.

Ramos Martín, (2006). Aspectos organizativos de los ensayos clínicos en atención primaria. *Atención Primaria*, (38), 375-379.

Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E. *et al.* (2012). Acute respiratory distrés syndrome: The Berlin definition. *JAMA,* 307(23), 2526-2533.

Rodríguez Moya, V. S., Rodríguez Téllez, S. D., de Mola Bueno, Y. L. y Díaz Casañas, E. (2015). Incidencia y mortalidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 19(3).

Rodríguez Moya, V. S., Viamontes Martínez, W. A., Prince Martínez, I. A. y Santos Áreas, D. (2015). Prevalencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda en una unidad de cuidados intensivos pediátrica polivalente. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencia,* 14(2).

Rogers, E. M. (2002). Diffusion of preventive innovations. *Addictive behaviors*, 27(6), 989-993.

Rojas Ochoa, R. *et al.* (2011). *Vacunas. Cuba 1959-2008*. La Habana: editorial Ciencias Médicas.

Roque González, R. y García Gutiérrez, A. (2006). Utilización del Tisuacryl® en la anastomosis del esófago con otros segmentos del tubo digestivo. *Rev Cubana Cir,* 45 (2), 10-22.

Ruíz Salvador, A. K., García Milian, A. J., Alonso Carbonell, L., Jiménez López, G., Alfonso Orta, I. y Carrazana Lee, A. (2015). Vigilancia de las reacciones adversas por fitofármacos en Cuba en el periodo 2003-2010. *Rev Cubana Plant Med*, 20(1).

Sanabria, A. J., Rigau, D., Rotaeche, R. *et al.* (2015). Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Atención Primaria*, 47(1), 48-55.

Sancho, J. J. (2004). Particularidades de los ensayos clínicos en el ámbito de la cirugía. *Cir Esp*, 75(1), 3-8.

Shiri, T., Datta, S., Madan, J. *et al.* (2017). Indirect e ects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 5, e51-e59.9.

Spijkerman, J., Veenhoven, R. H., Wijmenga-Monsuur, A. J. *et al.* (2013). Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. *JAMA*, 310(9), 930-937.

Stirrat García, M. (2004). Ethics and evidence based surgery. *J Med Ethics,* 30, 160-165.

Szklo, M. y Nieto, F. J. (2003). *Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones*. Ediciones Díaz de Santos.

Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L. *et al.* (2000). New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst*, 92, 205-216.

Tiel Groenestege-Kreb, D., van Maarseveen, O. and Leenen, L. (2014). Trauma team. *Br J Anaesth*, 113(2), 258-265.

Toraño Peraza, G., Pías Solis, L., Abreu Capote, M. *et al.* (2014). Serotipos y resistencia antimicrobiana de aislamientos meníngeos de Streptococcus pneumoniae. Cuba, 2007-2036. *Vaccimonitor*, 23(3), 117-123.

Torres Peña, R., (2003). Retractor vesicular y deslizador de nudos con tracción. *Rev Cubana Cir,* 40(1), 30-41.

Villar, J., Blanco, J. and Kacmarek, R. M. (2011). Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care*, 17(1), 13-17.

Von Gottberg, A., De Gouveia, L., Tempia, S. *et al.* (2014). Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med*, 371, 1889-1899.

WHO (2012). Measuring impact of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination. Geneva, Switzerland.

WHO (2012). Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012—recommendations. *Vaccine*, 30(32), 4717-4718.

WHO (2013). Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva, Switzerland: WHO Contract No.: Sixtieth report.

Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J. S., Hamid, O., Lebbé, C. *et al.* (2009). Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res*, 15(23), 7412.

Consideraciones sobre ensayos clínicos
Experiencias en Cuba

Consideraciones sobre ensayos clínicos. Experiencias en Cuba fue elaborado por un grupo de expertos en ensayos clínicos, de nueve centros pertenecientes al Sistema Nacional de Salud Pública; a la industria médico farmacéutica y biotecnológica cubana, BioCubaFarma, a las Fuerzas Armadas Revolucionarias y a la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. El proyecto fue gerenciado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y auspiciado por la oficina de la Organización Panamericana de la Salud en La Habana.

El texto viene a llenar un vacío en el contexto de la información científico-técnica de autores cubanos vinculada a las investigaciones médicas.

Este libro no es la recopilación de manera tácita de contenidos sobre ensayos clínicos expresados en otros textos. Desde su concepción se pensó que recogiera las diferentes temáticas sobre ensayos clínicos vinculadas a las diferentes etapas por las cuales se desarrolla este tipo de investigación, sin que su contendido fuera al estilo de una guía de como realizar un ensayo clínico.

El libro cuenta con 16 secciones y 48 capítulos. Se diferencia de otros en esta misma área del conocimiento en que contiene temáticas (capítulos) que aunque están vinculadas al desarrollo de los ensayos, no se encuentran generalmente incluidas en textos de este tipos, como son: "Gestión de la información", "Transparencia de la investigación clínica", "Organización de los ensayos clínicos", "Manejo de los datos en los ensayos clínicos", "Evaluación económica y ensayo clínicos", así como "Particularidades de los ensayos clínico", está vinculada a ensayos clínicos con productos naturales, vacunas profilácticas, en cirugía, oncología y en unidades de cuidados especiales.

Agradecemos a la Representación de OPS/OMS en Cuba por el apoyo para la edición e impresión de la presente publicación. El apoyo obtenido es una importante contribución al desarrollo científico y técnico en Cuba.

ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

www.ecimed.sld.cu

ISBN 978-959-313-755-3