



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Quiero hacer un ensayo clínico: cómo afrontar el reto.

Starting a clinical trial: how to deal with the challenge.

Autor: Dña. María Martínez Rubio

Director/es: Dña. Blanca Sánchez Santiago

Santander, junio 2020

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Definición	4
Fases del ensayo clínico	5
Datos del proyecto BEST	6
OBJETIVOS.....	9
EL PROCESO DEL ENSAYO CLÍNICO: RETOS A AFRONTAR SEGÚN LA FASE DEL PROCESO ...	10
I. Fase de identificación del problema y diseño del protocolo.	10
II. Fase de presentación a las autoridades regulatorias y CEIm y aprobación.	18
III. Fase de ejecución.....	22
IV. Fase de análisis de resultados.....	27
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	34
AGRADECIMIENTOS	36

RESUMEN

El ensayo clínico es un estudio experimental muy complejo que se divide en 4 fases, siendo el ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego el de mayor calidad para valorar y comparar nuevos tratamientos frente a los presentes en el mercado. El primer paso es el planteamiento de la idea junto con la elaboración de unos objetivos. Después, se diseña el protocolo teniendo en cuenta aspectos metodológicos, éticos y legales y, una vez aprobado dicho protocolo por las diferentes autoridades regulatorias (AEMPS y CEIm), comienza la fase de ejecución del ensayo, que se realiza conforme al protocolo diseñado garantizando que se cumplan las normas de la Buena Práctica Clínica (BPCs). Tras finalizar la fase de ejecución, se analizan los resultados obtenidos para extraer conclusiones. Para llevar a cabo este proceso, es necesario un gran número de personal, tales como investigadores, promotores, monitores, la AEMPS, el CEIm y demás profesional sanitario cualificado. Además, se requiere una gran cantidad de documentación establecida para cada una de las fases, y así intentar evitar cualquier problema que pueda surgir.

PALABRAS CLAVE: ensayo clínico, protocolo, BPCs, documentación, fases.

ABSTRACT

The clinical trial is a complex experimental study, which is divided into 4 phases, being the trial aleatory, controlled and double blinded experiment is the most accurate trial to evaluate and compare the new treatment against the existing one in the market. The first phase is coming up with an idea and the preparation of the objectives. After that, design the protocol having in account legal, ethics and methodology aspects. Once the protocol has been approved by the regulatory authority (AEMPS and CEIm), the phase of execution of the trial starts, which is carried out to guarantee the standards of the Good Clinical Practice (GCP). After finishing the execution phase, the obtained results will be analyzed to extract conclusions. To carry out this process, it is necessary to have a large number of people, as researchers, promoters, supervisors, AEMPS, CEIm and the rest of the health sector. Furthermore, it is required large documentation for each phase, trying to avoid any problem which may appear.

KEY WORDS: clinical trial, protocol, GCP, documentation, phases.

INTRODUCCIÓN

Definición

El Real Decreto (RD) de 1090/2015, de 4 de diciembre, 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, define “estudio clínico” como toda investigación relativa a personas destinada a:

- 1.º Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
- 2.º Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
- 3.º Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.¹

Este RD también define “Ensayo clínico” como un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.
- 2º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.
- 3º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.¹

Esta precisión es importante puesto que los requerimientos éticos pueden ser los mismos en ambos casos, pero, los requerimientos metodológicos y legales, sin duda alguna no lo son.

El ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego se considera el estudio experimental de mayor calidad y la herramienta preferible para valorar y comparar la eficacia y la seguridad de los nuevos tratamientos frente a los ya presentes en el mercado. Un estudio experimental es aquel en el que el investigador interviene directamente, y no es mero observador; si el ensayo además es controlado es porque existe un grupo sometido a terapia ya aprobada (generalmente el standard de tratamiento en ese momento) o bien placebo si no existe terapia aprobada, frente a los que se compara la nueva intervención. La asignación a ambos grupos de tratamiento en este caso se hará al azar, es decir, las posibilidades que el sujeto de ensayo tiene de caer en una u otra intervención son las mismas al comienzo del ensayo. Por último, para evitar sesgos en el análisis de resultados, las intervenciones podrán estar cegadas tanto para el paciente como para el investigador. A esto se le conoce como un diseño doble ciego.^{2,3}

Fases del ensayo clínico

En general se entiende que una vez que una molécula se ha probado in vitro y en animales de estudio (desarrollo preclínico) y se han obtenido suficientes pruebas, con relación a cómo actúa y su seguridad, son las Agencias regulatorias las que dan el permiso a los Promotores para el inicio de su uso en humanos: el desarrollo clínico, que es el que se plasma en Ensayos Clínicos.

El desarrollo clínico se plasma en ensayos clínicos divididos clásicamente en cuatro fases: ²⁻⁴

- Fase I: son los ensayos de primera administración en humanos. Se suele desarrollar en sujetos sanos (ensayos sin beneficio terapéutico) o si la sustancia se cree con alto potencial de riesgo podría hacerse directamente en pacientes (en los que si que cabría esperar un beneficio terapéutico potencial que podría compensar el riesgo). Se realizan en un número pequeño de sujetos (10-15 participantes aproximadamente), con criterios de selección muy restringidos. Su objetivo es estudiar la farmacocinética, la farmacodinámica, la tolerancia y seguridad de un fármaco, las interacciones con alimentos y con otros fármacos y orientan la pauta a seguir para estudios posteriores. También se les conoce como estudios de farmacología humana.
- Fase II: se realiza en un número reducido pacientes, pero mayor que en la fase I y puede existir un grupo control con el tratamiento estándar o con placebo. El objetivo principal en esta fase es la búsqueda de la dosis del nuevo fármaco y de diferentes pautas de tratamiento. Obtiene datos preliminares de efecto terapéutico y también de perfil de seguridad. También son conocidos como Estudios exploratorios.
- Fase III: se incluye un mayor número de pacientes. En ellos se demuestra la eficacia y la seguridad del fármaco en una indicación muy concreta y en un número suficiente de pacientes para que los resultados sean concluyentes. Se conocen como estudios confirmatorios. Y cuando se habla de estudios pivotaes son uno o dos estudios en los que se apoya la demostración de la eficacia terapéutica.
- Fase IV: o estudios postcomercialización. En general se realizan en las condiciones normales de uso y valoran principalmente la seguridad del fármaco al exponer a grandes poblaciones.

El desarrollo de estas fases, a través de los protocolos de ensayos clínicos, no solo implica un desarrollo metodológico muy exigente encaminado a obtener resultados concluyentes, sino también unos estándares éticos y legales desarrollados en normativas nacionales, europeas e internacionales que impregnan de seriedad y calidad un proceso que a lo largo de su historia ha estado lleno de luces y sombras.

Hoy, en nuestro entorno, se considera que la ejecución de ensayos clínicos está relacionada con: ⁵

1. Una oportunidad para aquellos pacientes sin alternativas terapéuticas para sus procesos clínicos.

2. Una oportunidad para el avance y la mejora de la terapéutica global y por tanto para la mejora de la salud de la sociedad en su conjunto.
3. Un paralelismo entre la calidad asistencial de los hospitales y el número de ensayos que realizan.
4. Una metodología de trabajo que se apoya en la calidad, la ética y la confidencialidad extrapolable al día a día del trabajo asistencial.

Datos del proyecto BEST

Presentemos algunas cifras que sitúan a los ensayos clínicos en nuestro ámbito, obtenidas de la 27ª publicación del proyecto BEST. El Proyecto BEST es un proyecto estratégico de la industria farmacéutica cuyo objetivo es integrar a todos los agentes implicados en la investigación clínica, tanto públicos como privados, para fomentar dicha investigación, monitorizando la situación de los procesos de I+D en España e identificando las diferentes prácticas para mejorar su eficacia y competitividad. ⁶

En España, con datos obtenidos desde el 19 de febrero de 2004 y hasta el día 30 de junio del año 2019, se registraron un total de 3.431 de ensayos clínicos y 830 centros participantes. En Cantabria, con la participación de 6 centros, se realizaron un total de 387 ensayos clínicos. Además, de los 144.851 pacientes que participaron en los ensayos clínicos, 1.735 son pertenecientes a Cantabria, es decir, un 1,2%. Una cifra muy razonable si se compara con el resto de las comunidades autónomas y teniendo en cuenta la distribución de población. ⁶

La evolución de la participación en ensayos clínicos de los centros en Cantabria desde el año 2008 en adelante presenta una tendencia ascendente, con el pico más bajo de participaciones en el año 2015 con un 1,1% aproximadamente. Y la evolución del número de participantes previstos para participar en ensayos clínicos en Cantabria también presenta una tendencia creciente (Ver Figura 1). ⁶

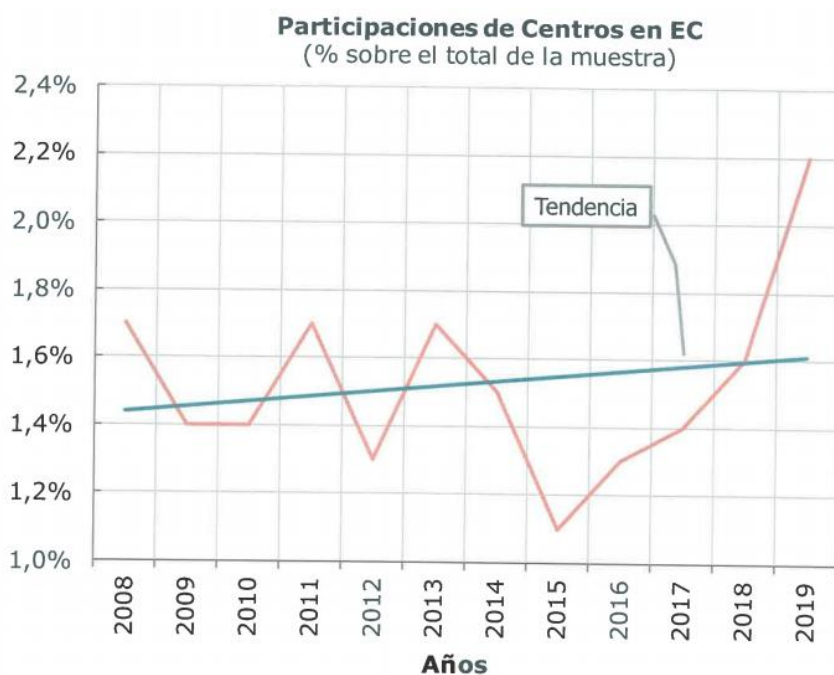


Figura 1. Evolución de la participación de centros de Cantabria en ensayos clínicos. ⁶

El centro en Cantabria con mayor número de participaciones en ensayos clínicos es el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) con 354 participaciones. Le siguen el Hospital de Sierrallana con 18 participaciones y el Hospital Comarcal de Laredo con 13 participaciones. Por último, se encuentran la investigación en Atención Primaria en el C.S Coto Ino y en el C.S. la Marina, con una participación cada centro de salud. Las principales áreas terapéuticas son oncología, con un 36,2%; respiratorio, con un 10,6 %; y le siguen reumatología y cardiovascular con un 8,8% cada una. ⁶

El campo de los ensayos clínicos es un negocio que mueve mucho capital y en el que se mueven muchos intereses en el panorama internacional. Presentamos algunos datos económicos. Por ejemplo, en el año 2017 se invirtieron 662 millones de euros en investigación clínica, lo que corresponde a un 60% aproximadamente de los 1.147 millones de euros destinados a I+D, tal como se muestra en la Figura 2.

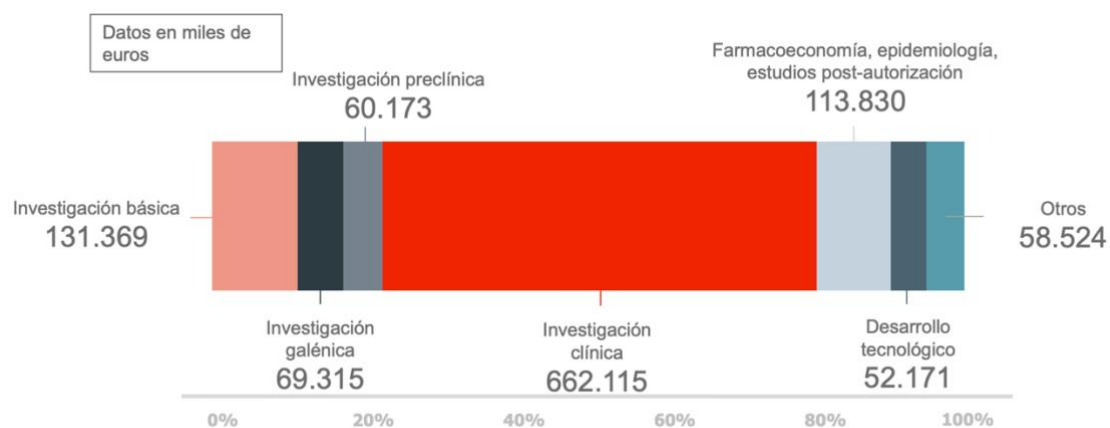


Figura 2. Distribución del dinero invertido en I+D en 2017.⁶

De los 1.147 millones de euros destinados a I+D, el 47% se asignó a gastos de I+D extramuros para investigación en los hospitales, en las universidades y en centros públicos, lo que supone 542 millones de euros, y el 53% a I+D intramuros para las propias compañías. De los 542 millones de euros destinados a I+D extramuros, en Cantabria se destinaron 3,8 millones de euros, lo que supone un 0,33% de los gastos totales de I+D teniendo en cuenta los gastos intramuros y gastos extramuros, por lo que Cantabria se encuentra en el puesto doceavo de gasto de I+D extramuros en 2017 en España teniendo en cuenta las diferentes comunidades autónomas. La evolución de gasto I+D extramuros en Cantabria ha ido cambiando a lo largo de los años. Entre el año 2007 y 2017, obtuvo sus puntos más álgidos en los años 2008 y 2015, cuando más millones de euros se invirtieron en Cantabria (Ver Figura 3). ⁶

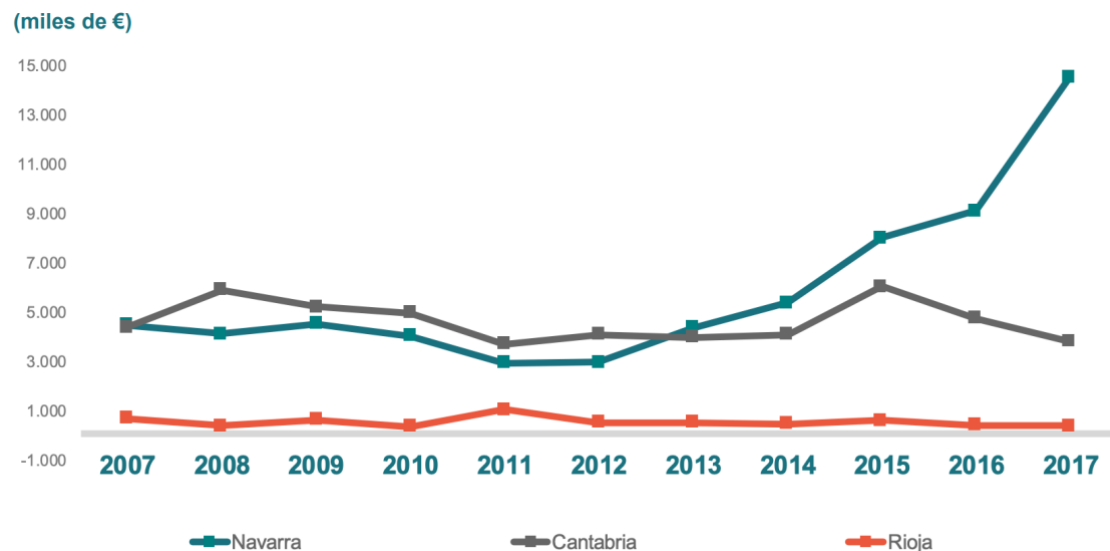


Figura 3. Evolución de la inversión en investigación clínica en tres comunidades con similar densidad de población.⁶

Con los argumentos y datos presentados está claro que un ensayo clínico, por tanto, es un proceso muy complejo en el que intervienen muchos agentes como los investigadores, la industria farmacéutica, el Comité Ético de Investigación con medicamentos, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios u otras Agencias reguladoras, los monitores y una gran cantidad de personal competente. Además de la cuantía de personal involucrado durante el ensayo, los aspectos metodológicos, éticos y legales y los requerimientos documentales que este proceso conlleva es lo que hace que sea tan complejo. Esta complejidad del proceso, desde su diseño hasta el análisis de los resultados, es lo que motiva este trabajo con los objetivos que se plasman a continuación.

OBJETIVOS

Conocer las bases para la ejecución de un ensayo clínico.

Identificar las fases del proceso del ensayo clínico desde la formulación de los objetivos hasta la finalización del ensayo con la entrega de los resultados, para evitar la aparición de problemas.

Entrar en contacto con la legislación vigente relativa a los ensayos clínicos, así como conocer las normas de la buena práctica clínica para garantizar que el ensayo clínico se realice conforme al protocolo diseñado.

Reconocer y dominar los diferentes documentos y requerimientos estandarizados para cada una de las etapas del ensayo clínico.

EL PROCESO DEL ENSAYO CLÍNICO: RETOS A AFRONTAR SEGÚN LA FASE DEL PROCESO

Para la realización de un ensayo clínico, el investigador se debe plantear cuestiones respecto a fármacos o problemas que puedan surgir en la práctica clínica habitual y a partir de ello proponer un objetivo principal junto a uno o varios objetivos secundarios.

Una vez propuesto el objetivo del ensayo, se elige la población de estudio junto con los tratamientos que se van a emplear. Posteriormente, se diseña un protocolo teniendo en cuenta aspectos metodológicos, éticos y legales, y se recluta a los pacientes teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del estudio y se asigna aleatoriamente a los pacientes a un grupo u otro, si el diseño del ensayo es aleatorizado.^{2,3}

Para comenzar la ejecución del ensayo, el protocolo debe ser enviado y aprobado por las autoridades regulatorias, tanto por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios como por el Comité Ético de Investigación con medicamentos. Tras la realización del ensayo según las normas de la Buena Práctica Clínica (BPC), se recogen los datos y se analizan los resultados, que se interpretan y se llega a una conclusión según los datos reunidos.^{2-4,7}

Desde que se plantea la idea junto con un objetivo principal y uno o más objetivos secundarios, hasta la finalización del ensayo en la que se reúnen los datos y se analizan para extraer conclusiones, pueden surgir diferentes problemas para la realización del ensayo. Por tanto, se puede repartir en cuatro etapas, en las que se comentarán los diferentes procesos a seguir para evitar cualquier dilema que pueda surgir en todo el proceso del ensayo clínico:

- I. Fase de identificación del problema y diseño del protocolo.
- II. Fase de presentación a las autoridades regulatorias y CEIm y aprobación.
- III. Fase de ejecución.
- IV. Fase de análisis de resultados.

I. Fase de identificación del problema y diseño del protocolo.

El primer paso que se realiza en un ensayo clínico de Promotor independiente es el planteamiento de los objetivos. Un objetivo principal, que es la idea primordial del ensayo a la que se quiere dar respuesta, así como uno o más objetivos secundarios intentando responder a más de una pregunta.⁸ En primer lugar, hay que contrastar la información disponible realizando una revisión bibliográfica sobre posibles ensayos similares para evitar que los investigadores y promotores empleen sus esfuerzos en preguntas ya respondidas o multipliquen la información de forma innecesaria si ya existen ensayos con objetivos semejantes con resultados satisfactorios o no. Se puede realizar la revisión bibliográfica en los libros de texto, artículos en revistas médicas, pero probablemente las mejores herramientas son los portales de ensayos clínicos como el Registro Español de estudios clínicos (REEC), en Europa el EudraCT (base de datos europea de ensayos clínicos de la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]), la OMS

mediante su plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP), o el portal ClinicalTrials.gov de la U.S. National Library of Medicine.^{9,10}

Además, hay que justificar el ensayo clínico planteado, los motivos por los que se quiere realizar, así como su finalidad. Hay que documentar si se espera que la realización del ensayo va a proporcionar beneficios en un grupo de pacientes con una determinada enfermedad y razonar si existe alguna evidencia científica que apoye la puesta en marcha de este.²⁻⁴

Una vez se haya identificado el problema, tras la revisión bibliográfica y la justificación del ensayo, se comienza con el diseño de protocolo para poder poner en marcha la investigación, cuyo formato y contenido está estandarizado según unos ítems y puede seguirse como itinerario para quienes decidan realizar un ensayo clínico. Por lo tanto, una vez elegido el diseño, es necesario plasmarlo en un protocolo cuyo formato está predefinido según el RD 561/1993 (RD superado), siguiendo la misma estructura vigente actualmente. La estructura del protocolo del ensayo clínico se resume en la tabla 1.¹

El protocolo de un ensayo clínico es el “documento que establece la razón de ser del estudio, sus objetivos, diseño, metodología y análisis previsto de sus resultados, así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará en ensayo”.^{1,4}

Tabla 1. Formato del protocolo, contenido y elementos administrativos que pueden ser relativamente estandarizados.^{1,4}

1. Formato del protocolo 1.1. Título. 1.2. Tabla de contenidos. 1.3. Listado de abreviaturas. 1.4. Referencias y apéndices.
2. Contenido del protocolo 2.1. Pacientes incluidos y duración del ensayo. 2.2. Lugar del ensayo clínico. 2.3. Factores a controlar dentro y fuera del entorno del ensayo. 2.4. Transporte de la medicación al lugar del ensayo. 2.5. Obtención, cuidado y transporte de las muestras biológicas. 2.6. Definición del tiempo desde la inclusión del paciente hasta la finalización en el ensayo. 2.7. Detección y descripción de los acontecimientos adversos. 2.8. Objetivos no alcanzados. 2.9. Pérdidas de seguimiento del ensayo. 2.10. Pacientes que no completaron el estudio, retirados del ensayo, incorporados al estudio o que rehúsan participar. 2.11. Interrupción anticipada del ensayo. 2.12. Urgencias médicas.
3. Elementos administrativos 3.1. Responsabilidades administrativas del investigador. 3.2. Consentimiento informado.

- | | |
|------|--|
| 3.3. | Aprobación institucional. |
| 3.4. | Confidencialidad de los datos. |
| 3.5. | Recogida y procesamiento de los datos. |
| 3.6. | Publicación de los datos. |
| 3.7. | Monitorización del ensayo clínico. |
| 3.8. | Enmiendas al protocolo. |

En el diseño del protocolo hay que tener en cuenta diferentes aspectos metodológicos, éticos y legales.

➤ Aspectos metodológicos: ^{8,11}

- Definir la hipótesis, el objetivo principal del ensayo y otros objetivos secundarios. Siempre debe haber una idea principal del problema que se quiera resolver, y si se quieren responder más preguntas se incluyen una serie de objetivos secundarios. ⁸
- Elegir las variables o parámetros que se van a medir o comparar en los distintos grupos. Las variables elegidas permitirán medir el grado de cumplimiento de la hipótesis. En función de las variables incluidas se decidirá la prueba estadística para un posterior análisis de los resultados tras la finalización del ensayo. Las variables se pueden clasificar en dos grupos: ^{4,8,11,12}
 - Variables cualitativas o categóricas (no numéricas):
 - Cualitativa dicotómica: es aquella variable que solo toma dos valores.
 - Cualitativa ordinal: es una variable que presenta varias categorías diferentes que siguen una gradación
 - Variables cuantitativas que adquieren valores numéricos.
 - Cuantitativa discreta: variable con números enteros o naturales.
 - Cuantitativa continua: puede adoptar cualquier valor numérico.

Además, las variables pueden ser directas o subrogadas, y como norma general se preferirán las variables directas, ya que las otras pueden verse influenciadas por factores de confusión.

Las variables elegidas deberán además haber sido validadas con antelación, especialmente si se trata de escalas y sobre todo si son subrogadas.

- Elegir el tipo de ensayo y diseño:
 - Según el diseño del ensayo podemos dividirlo en: ⁴

- Ensayo con grupos paralelos: en el que los pacientes que intervienen se asignan aleatoriamente a dos o más grupos y se les sigue en el tiempo
- Ensayo cruzado (crossover): en el que a cada paciente se le asigna a un grupo aleatoriamente, se le sigue en el tiempo, y posteriormente tras un período de lavado se le asigna al paciente al otro grupo y se le sigue en el tiempo eliminando la variabilidad de la respuesta atribuible a las diferencias entre participantes.
- Ensayo factorial: en este tipo de ensayos se estudia la eficacia de distintas terapias combinadas y si existen posibles interacciones.

Cada diseño tiene unas implicaciones, unos necesitan de un reclutamiento mayor para alcanzar el objetivo, otros necesitan más tiempo de seguimiento y menor tasa de reclutamiento, por eso es importante no errar en el diseño elegido.

- Según la finalidad: ²
 - Estudios de superioridad: en los que se pretende demostrar la superioridad de uno sobre otro.
 - Estudios de equivalencia o de no inferioridad para demostrar que tiene al menos igual eficacia que el tratamiento estándar.
- Controlado o no controlado: ²
 - Estudio controlado: se asignan aleatoriamente los pacientes incluidos en el ensayo al grupo de estudio o al grupo de control que recibe placebo y se estudian simultáneamente mientras se les sigue en el tiempo, en el que el investigador interviene en el estudio, no es un solo observador.
 - Ensayo clínico no controlado: se compara la eficacia o la toxicidad de un fármaco respecto a estudios publicados anteriormente.
- Aleatorizado o sin aleatorización: se realiza una asignación aleatoria de los sujetos a los distintos tratamientos, por lo que cada paciente tiene la misma probabilidad de caer en un grupo u otro. Se aleatoriza para controlar los factores de confusión. Existen distintos métodos de asignación aleatoria: ²⁻⁴
 - Aleatorización simple: se trata de una asignación aleatoria sin tener en cuenta factores pronósticos, ni el tamaño de los grupos por lo que no se garantiza que se comparen grupos con características similares, ya que

mediante este método puede haber más pacientes en un grupo que en otro, aunque cada paciente tiene la misma probabilidad de pertenecer a cada uno de los grupos.

- Aleatorización por bloques, en la que se realizan grupos de participantes y la mitad del grupo va al grupo de tratamiento y la otra mitad al grupo control asignándose de manera aleatoria.
 - Aleatorización estratificada, en la que se organizan a los sujetos en diferentes estratos o categorías según diferentes factores pronósticos, por lo que se aleatoriza a cada grupo dentro de cada estrato.
- Enmascaramiento: son un conjunto de medidas en las que una o varias partes del ensayo no saben a qué grupo pertenece cada uno de los pacientes. Si no existe enmascaramiento, es un estudio abierto; si el paciente no conoce el grupo en el que se encuentra, y por tanto también desconoce el tratamiento que recibe se trata de un ensayo de simple ciego; si además el investigador no conoce el tratamiento que reciben los pacientes es un ensayo clínico de doble ciego; y si tanto el paciente, como el investigador y el analista desconoce el tipo de intervención, es un ensayo de triple ciego. Para que exista enmascaramiento en el ensayo, el fármaco debe tener la misma apariencia, mismo etiquetado, y que sea administrado por la misma vía.^{3,5}
La ventaja del enmascaramiento es el control de los sesgos. Sin embargo, complica la ejecución y los sistemas necesarios para controlar el ciego son costosos en recursos y en personal.

- Definir los criterios de inclusión y exclusión: se deben especificar los diferentes criterios que deben cumplir los sujetos que se incluyan en el estudio. Suelen aplicar criterios de inclusión muy estrictos, por lo que aumenta la validez interna, pero se reduce la validez externa y es poco aplicable a la población general. Por lo general, se deben seleccionar pacientes que representen lo que ocurre en la población. Por tanto, la muestra de los pacientes que se seleccionan para incluirlos en el estudio debe tener características similares, y a la vez que representen a la población lo máximo posible.^{3,5}

Definir de forma clara los criterios de inclusión y exclusión permitirá la reproductibilidad del experimento, en caso de considerar necesaria su repetición para corroborar los resultados.

- Descripción del tratamiento: el nombre y la dosis del fármaco o fármacos que los pacientes van a utilizar durante el ensayo clínico; identificación de la pauta; detalles de la elaboración, envasado y etiquetado del fármaco; nombre de los medicamentos relacionados químicamente con

el medicamento del ensayo; información química, farmacológica o clínica adicional; y tratamiento en caso de sobredosis.¹²

- Cálculo del tamaño muestral (reclutamiento de pacientes): es el número de pacientes que entrarán en el ensayo y que son necesarios para probar la hipótesis. Según el tipo de ensayo elegido será necesario tener en cuenta las pérdidas, los abandonos, las retiradas de los pacientes.^{3,5} El tamaño muestral hay que calcularlo antes de comenzar el ensayo clínico, y sobre todo va a depender de la variabilidad del fenómeno a estudio y de la precisión de las estimaciones. En función del tipo de estudio que se quiera realizar para calcular el tamaño muestral son necesarios unos datos u otros.³
 - Estimación de parámetros poblacionales: para estimar parámetros poblacionales son necesarios los siguientes datos para el cálculo del tamaño muestral:²⁻⁴
 1. Variabilidad de la medida que se va a estimar. Cuanto mayor es la variabilidad, se necesita un mayor tamaño muestral.
 2. Nivel de confianza y error alfa deseados. A mayor nivel de confianza y, por tanto, un menor error alfa, mayor es el tamaño muestral.
 3. Precisión de la estimación.
 4. Proporción esperada del fenómeno a estudiar. Se requiere adelantar un valor que se espera obtener en la población a estudio. Se puede obtener observando datos orientativos previos, o se puede asignar un valor por defecto que será de 0,5 (50%), siendo este el tamaño muestral máximo. Por lo tanto, cuanto más se aleje de 50% la proporción esperada, menor tamaño muestral se requiere.
 5. Número de no respuestas. Cuantos más pacientes que no respondan o dejen el estudio, mayor será el tamaño muestral.
 - Contraste de hipótesis:^{2,4}
 1. Variabilidad del fenómeno a estudio. Igual que en el caso anterior.
 2. Riesgo alfa o error tipo I. Se asume una probabilidad de equivocarse diciendo que existen diferencias significativas cuando en realidad no las hay. Cuanto menor es el riesgo alfa y mayor es el nivel de confianza (complementario del riesgo alfa), mayor será el tamaño muestral.
 3. Riesgo beta o error tipo II. Se asume una probabilidad de equivocarse en decir que no hay diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad si las hay. Cuanto menor es el riesgo beta, mayor es el tamaño muestral.
 4. Mínima diferencia que se desea detectar en el estudio. A menor mínima diferencia, se necesita un mayor tamaño muestral.

5. Estimación de pérdidas previsibles. Se realiza una estimación de los pacientes que se pueden perder durante la realización del estudio. Si es un número elevado los pacientes que se prevén que se pierdan durante el estudio, mayor tiene que ser el tamaño muestral.
 6. Si medimos mortalidad, hay que tener en cuenta estudios previos.
 7. Contraste bilateral (dos colas) o contraste unilateral (una cola). Los contrastes de hipótesis bilaterales necesitan un mayor tamaño muestral, ya que son estudios más robustos.
- Cálculo de la duración del ensayo: hay que definir el tiempo que el paciente permanecerá en el estudio, desde el día en que se comienza al día que finaliza, teniendo en cuenta no solo el tiempo que se tarda en el reclutamiento de los pacientes, sino también en función de la patología en estudio, del tiempo de seguimiento estimado para encontrar diferencias con la intervención a estudio.⁵
 - Acontecimientos adversos: ^{1,5} en el protocolo se define reacción adversa y se describe cómo se recogerá y cómo se notificará la información sobre reacciones adversas. Dicha notificación se realiza a través de una plataforma europea llamada Eudravigilance-CTM. “Una reacción adversa es cualquier respuesta nociva y no intencionada de un medicamento”¹ y “un acontecimiento adverso es cualquier experiencia no deseada que le ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no relacionada con los productos en investigación”.¹

En el Protocolo se debe establecer un plan de manejo y comunicación de reacciones adversas siguiendo la legislación vigente, respetando los plazos de comunicación en función de la gravedad de estas.

Será necesario dar unas pautas claras sobre el manejo de las reacciones adversas, incluida la repercusión sobre el tratamiento en estudio: mantenimiento del tratamiento, reducción en las dosis o bien retirada del paciente del estudio.

➤ Aspectos ético-legales:

Desde el punto de vista ético-legal, en el diseño de un protocolo de ensayo clínico hay que tener en cuenta lo siguiente:

- El ensayo clínico tendrá que seguir la Declaración de Helsinki¹³, aprobada por la Asociación Médica Mundial y el Convenio del Consejo de Europa en la que se estableció en 1964 unos principios éticos sobre las investigaciones médicas en seres humanos, que se actualizan periódicamente, siendo la última versión del año 2013 para garantizar la protección del paciente. Promueve y vela por la salud, el bienestar, la

protección y los derechos de las personas, por lo que es necesario obtener un consentimiento informado de los sujetos y tener en cuenta el principio de autonomía en el que el paciente pueda decidir libremente una vez recibida toda la información necesaria.¹³

- Normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Son un conjunto de normas que se deben seguir en un ensayo clínico basándose en el protocolo diseñado y si el estudio está justificado valorando el riesgo/beneficio. Las BPC establecen las expectativas y los deberes de cada uno de los agentes implicados en el proceso del ensayo clínico: Promotor, Investigador principal, Monitores, Comités de ética, etc. Establecen, por tanto, un marco de actuación homogéneo que garantiza la calidad de los ensayos realizados en todos los estados que se acogen a estas Normas de Buena práctica.⁷
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y normativa de desarrollo (RD 1720/2007). Se trata de dos aspectos importantes en donde se garantiza la intimidad y protección de los pacientes. Se protegen sus derechos además del uso de la información personal, así como los derechos de los sujetos relativos al destino de esa información personal que se recoge. Se debe informar a los sujetos del uso de la información que se recoge para que firmen su consentimiento.¹⁴
- Los Principios éticos básicos:^{13,15}
 - Principio de justicia: principio en el que se debe tratar a cada sujeto según corresponda en función de sus necesidades y tratar de disminuir las desigualdades.
 - Principio de no maleficencia: principio que trata de no realizar actuaciones que puedan perjudicar a otros y que repercutan sobre los diferentes sujetos.
 - Principio de beneficencia: principio en el que se actúa para hacer el bien y se afianza su bienestar, por lo que se protege a las personas para evitar perjudicarlas.
 - Principio de autonomía: principio en el que las personas son capaces de tomar sus propias decisiones. Hay que tener en cuenta que se debe respetar la autonomía del paciente, excepto cuando sus capacidades estén disminuidas o modificadas, que hay que actuar en función de sus capacidades y protegerles. Para la expresión del principio de autonomía se debe obtener el consentimiento informado de los sujetos.
- El Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial, o todas aquellas instrucciones o circulares dictadas por la AEMPS.

- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.¹⁶
- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, 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.¹
- Normas de correcta fabricación de medicamentos en investigación.¹⁷
- Reglamento (UE) nº 536/2014¹⁸ del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014.¹⁸
- LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Reglamento de la UE Ley de Investigación biomédica.¹⁹
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los Biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.²⁰

El escenario ético y legal es complejo, y obliga a un conocimiento en profundidad del investigador principal en un ensayo independiente o bien a un asesoramiento por parte de organizaciones dedicadas a la gestión de ensayos clínicos.

II. Fase de presentación a las autoridades regulatorias y CEIm y aprobación.

Una vez finalizada la preparación del protocolo, éste debe ser aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) y dicho ensayo solo se podrá realizar cuando se cumplan todas las condiciones que se exponen a las autoridades regulatorias.¹

Entre los documentos que se tienen que presentar a aprobación destacamos los siguientes como imprescindibles:^{1,18}

- El protocolo del ensayo clínico.
- El consentimiento informado:

El RD 1090/2015 define el consentimiento informado como “la expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico”.

En el consentimiento informado, se deben incluir los diferentes procedimientos, explicando al paciente lo que se va a realizar en el ensayo, con qué propósito se hace y cuáles son los beneficios. Así mismo, comentar las posibles reacciones adversas que pueden dar lugar, la confidencialidad de los datos de los pacientes, así como el carácter voluntario, por lo que los pacientes pueden retirarse del ensayo en cualquier momento sin que tengan ningún perjuicio.^{1,5}

Se obtiene el consentimiento de cada uno de los pacientes antes de incluirlos en el estudio de manera voluntaria por escrito, o en caso de que sea oral se realiza ante testigos, sin que el sujeto se haya sentido presionado o haya sido influenciado para participar en el estudio, incluyendo un beneficio económico.¹

- La Póliza de seguro de responsabilidad civil: se debe realizar la contratación de un seguro o de una garantía financiera para que en caso de que un sujeto de ensayo sufra daños o perjuicios, éste cubra la indemnización.¹ Esta póliza supone un montante económico no despreciable y el IP de un ensayo independiente debe enfrentarse al reto de conseguir financiación para cubrir este gasto. Solo en los ensayos considerados de baja intervención (es decir, en los que el perfil de seguridad del fármaco es bien conocido y supone un binomio beneficio/riesgo favorable) el CEIm podría exonerar al Investigador de su contratación, encargándose el centro donde el ensayo se realiza de cubrir la asistencia necesaria en caso de aparición de reacciones adversas.
- El documento de Idoneidad de las instalaciones y documento de idoneidad del equipo investigador; ambos documentos tendrán que ser conseguidos por parte del investigador principal del ensayo.
- Memoria económica: se realiza una memoria económica que acompaña al protocolo en la que se incluyen todos los costes del ensayo, tanto los directos como los indirectos. Cuando el ensayo es independiente, se suele recurrir a convocatorias competitivas de investigación para conseguir la financiación necesaria para poner en marcha el ensayo.
- Por último, es necesario el pago de una tasa única a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, y al CEIm por la evaluación del ensayo clínico.¹

Corresponde a los Promotores del ensayo la presentación de las solicitudes de autorización a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y al Comité Ético de Investigación con medicamentos de manera electrónica a través del Portal de Ensayos Clínicos con medicamentos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. En un ensayo independiente como norma general la figura del Promotor recae sobre el propio investigador principal y es éste el encargado de tramitar esta solicitud, pudiendo recibir apoyo por ejemplo de los Institutos de Investigación de su área o bien de organizaciones gestoras de investigación independientes.

Según el RD 1090/2015 y el reglamento (UE) nº536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, la evaluación de un ensayo clínico consta de dos partes: Parte I y Parte II. La AEMPS se encargará de la evaluación de la solicitud de la parte I, en la que participará también el CEIm y de la parte II se encargará en exclusiva el CEIm. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios emitirá una respuesta, ya sea aprobando el ensayo, aprobándolo con ciertas condiciones, o desestimándolo.^{1,18}

Aunque ya hemos hablado de los principales documentos a presentar para esta evaluación, la realidad es algo más compleja y está sujeta a normativa. El Dictamen de la parte I y el dictamen de la parte II exigen la presentación de unos documentos muy concretos, como se puede ver en las tablas 2, 3 Y 4.

Tabla 2. Documentos para enviar a la AEMPS y al CEIm para la evaluación de la Parte I.^{4,7}

1. Carta de presentación.
2. Formulario de solicitud.
3. Autorización del promotor al solicitante, si procede.
4. Protocolo.
5. Resumen del protocolo.
6. Manual del Investigador o ficha técnica del medicamento en investigación.
7. Ficha técnica o manual del investigador.
8. Asesoramiento científico y Plan de investigación Pediátrica, si procede.
9. Justificación del carácter de bajo nivel de intervención para el ensayo (si no se incluye en la carta de presentación).

Tabla 3. Documentos para enviar solo a la AEMPS para la evaluación de la Parte I. ^{4,7}

1. Autorización del promotor del ensayo clínico previo o fabricante del producto en caso de referencia cruzada a un PEI.
2. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación, cuando proceda.
3. Expediente de medicamento en investigación parte de calidad (IMPD Q), cuando proceda.
4. Expediente de medicamento en investigación, cuando proceda.
5. Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento no investigado (auxiliar), cuando proceda.
6. Expediente de medicamento no investigado (auxiliar) parte de calidad (NIMPD Q), cuando proceda.
7. Expediente de medicamento no investigado (NIMPD), cuando proceda.
8. Etiquetado del medicamento.
9. Justificante de pago de la tasa a la AEMPS.

Tabla 4. Documentos para enviar solo al CEIm para la evaluación de la Parte II. ^{4,7}

1. Documentos en relación a los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos.
2. Documentos de hoja de información y consentimiento informado.
3. Documento de idoneidad de investigadores.
4. Documentos a aportar para cada centro. a. Curriculum vitae abreviado del investigador principal en dicho centro. b. Idoneidad de las instalaciones.
5. Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera.
6. Memoria económica.
7. Prueba del pago de la tasa al CEIm cuando proceda.

Para poner en marcha el ensayo clínico, el CEIm y la AEMPS tienen que emitir un dictamen favorable, tras la evaluación del protocolo del ensayo, y del resto de los diferentes documentos requeridos.

Una vez aprobado el ensayo se tiene que realizar un contrato entre el Promotor, el Gerente del centro en el que se va a llevar a cabo el ensayo, el investigador principal y el agente coordinador de la investigación (generalmente en quien ha delegado sus competencias la autoridad sanitaria de la Comunidad autónoma). ¹

Una vez finalizado este trámite, hay vía libre para empezar la ejecución del ensayo clínico.

III. Fase de ejecución.

Una vez realizado el diseño del protocolo, aprobado por las diferentes autoridades regulatorias presentando la documentación necesaria y realizado el contrato, se pone en marcha el ensayo clínico, teniendo en cuenta el protocolo y las normas de la Buena Práctica Clínica que, como ya se ha mencionado con anterioridad, garantizan los derechos de los sujetos participantes, aseguran la calidad de los datos e impiden o minimizan los fallos en el estudio.

El RD de 1090/2015, recoge que el personal encargado del ensayo, plantilla, investigador y personal transversal debe estar formado y tener experiencia y las instalaciones deben ser adecuadas para su realización. ¹

Idoneidad del equipo investigador y cualificación del personal transversal: ⁴

La valoración del equipo investigador recae sobre el CEIm y, si bien es verdad que es un requisito para todos los ensayos y exigido en el RD, de momento no existe un procedimiento de evaluación homogénea en todos los comités. Casi siempre se realiza a través de la presentación de un Curriculum vitae del investigador principal y de los investigadores colaboradores, así como la presentación de un documento firmado por el jefe de servicio del Investigador principal, refrendando esta idoneidad.

En general, se considera que, para poder ser investigador principal de un ensayo, éste debe haber participado como colaborador en proyectos previos que le han permitido ganar experiencia y ser capaz de afrontar todas las responsabilidades en el nuevo ensayo.

Además de la experiencia investigadora que se pide, al menos a unos miembros del equipo investigador, todo el equipo tendrá que demostrar formación en BPCs (renovables de forma obligatoria cada dos años).

En ocasiones, en torno al equipo investigador existe un personal especializado en el desarrollo de tareas muy importantes para el desarrollo del ensayo como son los coordinadores del estudio, las enfermeras, los técnicos de laboratorio, los data-mánager

que introducen los datos en los registros, etc., y que no suelen ser considerados como investigadores, pero sí como equipo de apoyo. Estos también tendrán que acreditar la formación en BPCs, en manejo de muestras biológicas mediante certificados como por ejemplo el IATA de la Mayo Clinic, entre otros.

Idoneidad de las instalaciones: ⁴

Además de personal, se requieren unas instalaciones y material idóneo para su ejecución. Hay que especificar el lugar en el que se van a realizar el ensayo. Antes del inicio de la ejecución del ensayo, el promotor habrá evaluado esas instalaciones.

Es cierto que la idoneidad de las instalaciones es valorada también en la evaluación referida en el punto anterior por el CEIm, y la mayoría de las veces a través de un documento que así lo acredita y que va firmado bien por el gerente del centro, el jefe de servicio o el Instituto de investigación al que está adscrito el centro. Aunque bien es cierto que no hay promotor que no haya evaluado las instalaciones antes de dar el visto bueno a que ese ensayo se realice en dicho centro.

Cada vez más ensayos en fases tempranas requieren de Unidades de Ensayos Clínicos en los hospitales (especialmente los ensayos en Fase I). Por los riesgos derivados de estas fases y por su nivel de incertidumbre, el ratio personal/sujetos de ensayo necesario es mucho más alto que en fases más tardías que pueden llevarse a cabo en las consultas o en las plantas de un hospital o incluso en atención primaria. ^{21,22}

Las Unidades de ensayos clínicos en fases tempranas están formadas por personal especializado, su ratio personal/sujeto de ensayo es mucho más alto y además están dotadas de unas instalaciones y un equipamiento que sigue unas normas estrictas que aseguran la seguridad de los participantes, la calidad de los procedimientos y la confidencialidad. ²¹

Sea en una Unidad de ensayos clínicos o en otra localización, los requerimientos mínimos para poder llevar a cabo un ensayo clínico en un centro según las normas de BPCs serán los siguientes: ⁷

1. Certificación de la calibración de todo el equipamiento que se vaya a utilizar antes del inicio del ensayo. Centrífugas, tensiómetros, ECGs, básculas, tallímetros, sondas de control de temperatura...se calibrarán anualmente y tendrá que estar abalada por un certificado. Estas calibraciones llevan aparejados unos costes que tendrá que asumir el equipo investigador como norma general.
2. Circuitos de medicación. La gestión de la medicación puede realizarla la farmacia o bien el propio investigador dependiendo de sus características. El circuito de la medicación ha de aclararse, así como estar definidas las ubicaciones y las condiciones de su almacenamiento (acceso controlado y control de temperaturas). La contabilidad de la medicación devuelta y los desvíos de temperatura que pudieran ocurrir también tendrán que estar contemplados y con un plan de contingencia. Los registros de entradas y salidas y de control de temperaturas son fundamentales.

3. Circuitos de muestras. Las muestras extraídas al paciente por protocolo podrán analizarse en el propio centro, en cuyo caso será necesario disponer de los certificados de calidad de los laboratorios del centro, o bien enviarse a un laboratorio centralizado. La trazabilidad de las muestras es también un mínimo exigido, contemplando tiempos de extracción y de procesado, registros de temperaturas durante el tiempo de almacenamiento y trazabilidad de los envíos fuera del centro.
4. Custodia de los materiales proporcionados por el promotor para las visitas de pacientes. La mayoría de los ensayos clínicos requieren de un material específico por visita. Los kits de visita están compuestos por tubos u otros sistemas de obtención de muestras. El equipo deberá asegurarse de que dispone del suficiente material y controlará sus caducidades de cerca y lo custodiará para evitar extravíos.
5. Pruebas complementarias. Casi todos los ensayos requieren de pruebas complementarias, como por ejemplo las pruebas de imagen. En estos casos también se tendrá que disponer de los certificados de calibración u otras acreditaciones a las que el promotor deberá dar el visto bueno antes de su uso.
6. Custodia de la documentación del ensayo. La documentación deberá estar bajo acceso controlado durante toda la duración del estudio en el centro.

Durante la fase de ejecución, el equipo investigador será el responsable del control de la agenda de los pacientes, siendo preceptivo cumplir los calendarios de visitas y sus ventanas establecidas en el protocolo. Si las visitas no se producen en tiempo y forma, incluso por causa justificada, serán consideradas desviaciones de protocolo y su trascendencia será mayor o menor en función de lo que se comprometa la seguridad del paciente.^{7,21,22}

Cada visita obligará a una serie de procedimientos que se registrarán en la historia del sujeto de ensayo y posteriormente todos los datos y evaluaciones realizadas se transferirán al cuaderno de recogida de datos del ensayo. También para este proceso hay unos tiempos máximos pactados con el promotor, que no deben excederse.

Periódicamente el promotor enviará a un monitor, persona en la que delega sus funciones, para revisar la marcha del estudio, resolver dudas en cuanto a los procedimientos, y verificar que se está cumpliendo el protocolo.

Además, durante todo el desarrollo del ensayo una de las obligaciones del investigador es recoger todos los acontecimientos adversos que puedan presentar los sujetos de estudio, siendo obligatorio comunicar en un plazo muy concreto al promotor aquellos serios e inesperados.

En la Tabla 5 se pueden ver los documentos que aplican por BPCs en la fase de ejecución. Queda patente la importancia de los registros en esta actividad. Lo que no está registrado no existe.⁷

Tabla 5 Documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico⁷

ANTES DE COMENZAR LA FASE DE EJECUCION	
1- Manual del investigador	2- Protocolo firmado y modificaciones si las hay, y un modelo del cuaderno de recogida de datos (CRD)
3- Información proporcionada al sujeto del ensayo: -Hoja del consentimiento informado -Toda información escrita -Anuncio para el reclutamiento del sujeto (si es utilizado)	4- Aspectos financieros del ensayo
5- Certificado del seguro (en caso necesario)	6- Contrato firmado entre las partes implicadas
7- Dictamen favorable documentado y fichado del CEIC	8- Composición del CEIC
9- Autorización del protocolo por la Autoridad Reguladora	10- Curriculum vitae y otros documentos relevantes que evidencien la cualificación de los investigadores y los investigadores colaboradores
11- Valores/rangos normales de los procedimientos médicos/de laboratorio/técnicos y/o pruebas incluidas en el protocolo	12- Procedimientos médicos/de laboratorio/técnicos/pruebas -Certificación o -Acreditación o -Control de calidad establecido y/o valoración de calidad externa u - Otra valoración (cuando proceda)
13- Modelo de las etiquetas de los envases de los medicamentos en investigación	14- Instrucciones para el manejo de los medicamentos en

	investigación y materiales relacionados con el ensayo
15- Registros del envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo	16- Certificados del análisis de los medicamentos en investigación enviados
17- Procedimientos de decodificación de los ensayos enmascarados	18- Lista maestra de aleatorización
19- Informe de monitorización previo al ensayo	20- Informe de monitorización del inicio del ensayo
DURANTE LA REALIZACION DE LA FASE DE EJECUCION	
1- Actualizaciones del manual del investigador	2- Cualquier revisión a: -Protocolo/modificaciones y CRD -Documento del consentimiento informado -toda información escrita facilitada a los sujetos -anuncio para el reclutamiento de sujeto (si se utiliza)
3- Dictamen favorable del CEIC documentado y fichado	4- Autorización de la agencia reguladora de las modificaciones del protocolo y otros documentos
5- Curriculum vitae de nuevos investigadores e investigadores colaboradores	6- Actualizaciones de los procedimientos/pruebas clínicas/analíticas/técnicas incluidos en el protocolo
7- Actualizaciones de los procedimientos/pruebas clínicas/analíticas/técnicas	8- Documentación de envío de los medicamentos en investigación y materiales relacionados con el ensayo
9- Certificados de análisis de los nuevos lotes de medicamentos en investigación	10- Informes de las visitas de monitorización
11- Comunicaciones relevantes diferentes a las visitas a los centros	12- Consentimientos informados firmados
13- Documentos fuente	14- Cuadernos de recogida de datos completos, firmados y fechados (CRD)

15- Documentación de las correcciones en los CRD	16- Notificación del investigador al promotor de los acontecimientos adversos graves y los informes relacionados
17- Notificación del promotor y/o investigador a la autoridad reguladora y los CEIC de las reacciones adversas graves e inesperadas y de otra información de seguridad	18- Notificación del promotor a los investigadores de información de seguridad
19- Informes intermedios o anuales al CEIC y Autoridad Reguladora	20- Registro de selección de sujetos
21- Lista de códigos de identificación de sujetos	22- Registro de inclusión de sujetos
23- Contabilización de los medicamentos en investigación en el centro del ensayo	24- Hoja de firmas
25- Registro de muestras de fluidos corporales/tejidos (si los hay)	
AL FINALIZAR LA FASE DE EJECUCION	
1- Contabilización de los medicamentos en investigación en el centro	2- Documentación de la destrucción del medicamento en investigación
3- Lista completa de los códigos de identificación de los sujetos	4- Certificado de auditoria (si está disponible)
5- Informe de monitorización final al cierre del ensayo	6- Documentación de la asignación del tratamiento y decodificación
7- Informe final del investigador al CEIC y a la autoridad reguladora	8- Informe del estudio clínico

Completadas todas las actividades del protocolo y por decisión del promotor, se considerará que el ensayo clínico ha finalizado en el centro y se procederá a su cierre, pasándose a la fase de análisis de resultados.

IV. Fase de análisis de resultados.

Concluida la fase de ejecución del ensayo clínico, se recogen todos los datos obtenidos, se analizan los resultados, se interpretan y se llega a diferentes conclusiones según lo

analizado. Cuando el ensayo es promovido por un promotor de la Industria Farmacéutica, este análisis no le corresponderá al investigador del ensayo; sin embargo, si el promotor es el propio investigador porque se trata de un ensayo independiente, el análisis tendrá que realizarlo él o subcontratarlo.

A continuación, describiremos algunos tipos de análisis que se llevan a cabo con los datos de los ensayos clínicos.

Existen diferentes tipos de análisis: ^{2-4,23}

- Análisis por intención de tratar: consiste en analizar todos los datos teniendo en cuenta el grupo original de asignación de manera aleatoria, con independencia de que cumplieran o no con el tratamiento al que se les asignó inicialmente.
- Análisis por protocolo: en este tipo de análisis solo se incluyen los pacientes que cumplieron bien el protocolo, que tomaron el fármaco que se les había asignado hasta el final del ensayo.
- Análisis intermedios: se realizan antes de realizar el análisis definitivo.
- Análisis por subgrupos: consiste en analizar los datos dividiendo cada grupo en subgrupos en función de ciertas características clínicas o demográficas.

En el diseño del protocolo, se establece una hipótesis, en la que se constituye un objetivo primordial y se pueden incluir objetivos secundarios. Para evaluar la hipótesis desde un punto diagnóstico hay que contrastarla mediante: ⁵

- Hipótesis nula (H_0): hipótesis en la que no existen diferencias entre las intervenciones.
- Hipótesis alternativa (H_1): se establece que sí existen diferencias entre ambas intervenciones.

Una vez se han constituido la hipótesis nula y la hipótesis alternativa, hay que calcular mediante una prueba estadística adecuada en función del tipo de variables que se quieren estudiar (cualitativas o cuantitativas), y si las variables cumplen las condiciones de normalidad o no, la significación estadística o “valor p”. La significación estadística o p es la probabilidad de que los resultados que se obtienen son debidos al azar si la hipótesis nula (H_0) fuera cierta. Se suele fijar un valor de 0.05 (5%) como nivel de significación estadística, por lo que si en el contraste de hipótesis se obtiene un valor $p < 0,05$ se puede considerar que existen diferencias significativas entre ambas intervenciones y que no se ha producido por el azar, por lo que se acepta la hipótesis alternativa. En cambio, si el valor que se obtiene es $p > 0.10$, se puede decir que no existen diferencias estadísticamente significativas y se acepta la hipótesis nula ya que no se ha encontrado evidencia de que ambas intervenciones sean distintas. ^{2,3,23}

En el estudio se pueden encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, es decir, se rechaza la hipótesis nula cuando es cierta, y se estaría

cometiendo un error tipo I o error alfa. Y, por otra parte, se puede decir que no existen diferencias estadísticamente significativas cuando en verdad si las hay, por lo que se estaría cometiendo un error tipo II o error beta, que es lo mismo que aceptar la hipótesis nula cuando es falsa.^{2,3,23}

Para realizar el contraste de hipótesis hay que tener en cuenta varios elementos:⁵

1. Reconocer la variable dependiente o desenlace, y la variable independiente. La variable dependiente es aquella variable en la que su valor varía en función de otras variables independientes. La variable independiente es aquella que produce que varíe los valores de la variable que depende de ella.
2. Tipo de variable dependiente. Si la variable es cuantitativa (discreta, continua) o si la variable es cualitativa (nominal, ordinal).
3. Número de grupos de comparación. Si se trata de dos grupos de comparación o si se comparan más de dos grupos.
4. Tipo de recogida de datos en el estudio. Si son datos aparados o emparejados, si se mide una variable en dos tiempos diferentes, antes y después de un tratamiento. Y si los datos son independientes se mide una variable en los distintos grupos.
5. Pruebas paramétricas o no paramétricas. Las pruebas estadísticas que se utilizan pueden ser paramétricas, en las que se utilizan variables que cumplen las condiciones de normalidad; o pruebas no paramétricas que se utilizan cuando no se cumplen los requisitos de normalidad, el tamaño muestral es pequeño o son variables ordinales.

Teniendo en cuenta los diferentes factores anteriores se elige la prueba estadística adecuada a las características del estudio para realizar el contraste de hipótesis que podemos observar en las tablas 6, 7 y 8.

Tabla 6. Test estadísticos para comprobar variables categóricas (proporciones) ^{4,23}

VARIABLE CATEGÓRICA-CATEGÓRICA		
2 VARIABLES		>2 VARIABLES
INDEPENDIENTE	EMPAREJADO	Regresión logística
2 NOMINALES	1 ORDINAL	Mc Nemar
X ² (Chi cuadrado)	X ² de tendencial lineal	
Test exacto de Fisher		

Tabla 7. Test estadísticos para comprobar variables cuantitativas (medias). ^{2,3}

VARIABLE CATEGÓRICA-CUANTITATIVA			
2 Grupos		>2 Grupos	
Independiente	Emparejado	2 variables	>2 variables
T Student	T student emparejados	Independiente	Emparejados
U Mann-Whitney Test de Welch	Wilcoxon	ANOVA	ANOVA de medidas repetidas
		Kruskall-Wallis	Friedman
			ANCOVA

Tabla 8. Test estadísticos para comprobar variables cuantitativas. ^{2,3}

VARIABLE CUANTITATIVA-CUANTITATIVA			
Asociación	Predicción		Concordia
Correlación de Pearson	2 variables	>2 variables	
Correlación de Spearman	Regresión lineal simple	Regresión lineal múltiple	Coeficiente de correlación intraclass (Bland-Altman)

El proceso de análisis también es una fase compleja que depende, además, críticamente de las dos anteriores, de un diseño y una ejecución adecuadas. El promotor está obligado a publicar los resultados ya sean positivos o negativos, ya que publicar los resultados negativos puede ser un aprendizaje para que no se cometan los mismos errores. ⁷

CONCLUSIONES

Se puede concluir con los argumentos comentados que, el ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego sigue siendo la mejor herramienta para evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco. Es un estudio experimental muy complejo, con múltiples exigencias, desde el momento en el que se plantea una idea junto con unos objetivos, hasta que se finaliza el ensayo con el correspondiente análisis de los datos obtenidos.

Por lo tanto, es necesario atender a requerimientos de tipo metodológico, éticos y legales que afectan a todo el proceso del ensayo clínico y que condicionan la garantía de que éste se realiza acorde al protocolo diseñado y a las Normas de Buena Práctica Clínica y que intentan evitar cualquier inconveniente que pueda surgir en cada una de las etapas del proceso.

Previo a la ejecución de uno de estos proyectos de investigación con medicamentos, se requiere la aprobación previa en paralelo por un CEIm y la AEMPS, verdaderos filtros que examinan si los requerimientos nombrados con anterioridad se respetan; ambos agentes buscan la excelencia de la investigación y la salvaguarda de los sujetos de estudio. Ambos agentes seguirán realizando seguimiento estrecho del proyecto tras su aprobación. Se requiere una gran cantidad de documentación, establecida mediante unos ítems estandarizados, a presentar antes, durante y tras la fase de ejecución del ensayo, así como requerimientos esenciales que pueden servir de guía para aquellos investigadores que deseen realizar un ensayo clínico.

Durante cada una de las fases del proceso de ensayo clínico, se realizan registros continuos con dos objetivos principales: asegurar una buena práctica por parte de los investigadores y dejar constancia de cada uno de los procesos que se han llevado a cabo en el estudio para su posterior comentario en los apartados de limitaciones y conclusiones. La observación, la reflexión durante el proceso y la evaluación continua, permitirán minimizar los riesgos y facilitarán la toma de decisiones adecuadas en cada momento.

En general los ensayos clínicos requieren también una importante cantidad de recursos, humanos y materiales. Exigencias en la profesionalidad y formación de los investigadores, exigencias de ratios profesionales/pacientes especialmente elevados cuanto más temprana es la fase del diseño; también exigencias con los equipamientos, calibraciones y validaciones del material, que garanticen que las medidas realizadas son correctas y no están sesgadas. Estos recursos implican un desembolso económico nada despreciable.

Todo lo anterior obliga a una interacción necesaria de equipos, especialmente en aquellos ensayos de especial complejidad, y que en muchos casos lleva a la aparición de Unidades de Ensayos Clínicos. En estas Unidades, el personal que afronta los ensayos está profesionalizado y aporta a los investigadores principales, en general clínicos de especial relevancia y que tienen acceso al reclutamiento de los sujetos de ensayos, un apoyo en todas aquellas tareas obligadas del ensayo, que exigen un tiempo, y un

esfuerzo a veces difíciles de compatibilizar con la asistencia en el día a día. Por otra parte, las Unidades hacen de intermediarios entre el equipo investigador y el Promotor, y vigilan la marcha del ensayo día a día, minimizando desviaciones del Protocolo vigente. Las Unidades coordinan los distintos equipos de profesionales vinculados al ensayo en el centro y en ocasiones fuera de él, y facilitan las labores de gestión en la ejecución de los ensayos clínicos.

Creemos que hemos dejado constancia de las dificultades que supone enfrentarse a la puesta en marcha de un ensayo clínico en solitario, el tiempo y el esfuerzo necesarios pueden convertirlo en un trabajo de titanes. Pero también hemos presentado oportunidades que pueden facilitar el trabajo y convertirlo en asumible.

En cualquier caso, el ensayo clínico siempre es un reto digno de asumir cuando el objetivo es mejorar la salud de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, 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. (BOE nº 307, 24 Dic 2015).
2. García-Arenillas MM, Terleira A, Portoles A. Metodología de estudio de fármacos. Ensayo clínico. En: Editorial Médica Panamericana S.A. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 2018.
3. Avendaño C, Armijo JA. Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos Clínicos. Farmacoepidemiología. En Elsevier España SL. Farmacología Humana. 6th Ed. Barcelona, 2014: p 193-205.
4. Avendaño C, Fernández MJ, Saldaña M, et al. Fases del desarrollo de un nuevo fármaco y procedimientos de registro. En: Salvà P, editor. Manual del residente de farmacología clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. P:185-97.
5. Bakke OM, Carné X, García -Alonso F. Ensayos clínicos con Medicamentos. Madrid: Mosby/Doyma; 1994.
6. Proyecto Best. <https://www.medicamentos-innovadores.org/servlet/medicamentosinnovadores/InvestigacionClinicaProyectoBESTHome.html>
7. Normas de Buena Práctica Clínica [Internet]. Aemps.gob.es. 2020 [citado 7 mayo 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf
8. Sessler D, Imrey P. Study Designs and Methodologic Sources of Error. Anesthesia & Analgesia; 2015. 121(4): 1034-1042.
9. Registro Español de Ensayos Clínicos. <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
10. Registro de ensayos clínicos del NIH. <https://clinicaltrials.gov/>
11. Sánchez Bayona R, Maldonado Fernández M. Medicina preventiva, bioestadística & epidemiología. Oviedo: Curso Intensivo MIR Asturias; 2017.
12. Martínez Nieto C, Abad Santos F. Ensayos clínicos. [Madrid]: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017.
13. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. 2020 [citado 4 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
14. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. <https://www.boe.es/buscar/pdf/2018/BOE-A-2018-16673-consolidado.pdf>
15. INSTRUMENTO de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. <https://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf>

16. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>
17. Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos y de principios activos. <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/fabricacion-de-medicamentos/>
18. Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014.
19. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. <https://www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14/dof/spa/pdf>
20. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los Biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. <https://www.boe.es/eli/es/rd/2011/11/18/1716/dof/spa/pdf>
21. Croghan IT, Steven D, Viker AH, et al. Developing a clinical trial unit to advance research in an academic institution. Contemporary Clinical Trials; 2015. 45: 270–276.
22. Guidelines for Phase I clinical trials [Internet]. ABPI; 2018 [citado 3 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.abpi.org.uk/media/4992/guidelines-for-phase-i-clinical-trials-2018-edition-20180626.pdf>.
23. Vallano A. Estudios de utilización de medicamentos. En: Salvà P, editor. Manual del residente de farmacología clínica. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica; 2002. P:185-97.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a varias personas y entidades la ayuda y apoyo que me han prestado en la realización de este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecer a Blanca, tutora de este trabajo, que me ha ayudado y guiado en todo momento. Ante las dificultades que han surgido, siempre ha estado dispuesta a dedicarme su tiempo.

También, a mis padres y mi hermano, y a Jorge, por acompañarme, confiar en mí y ser un apoyo constante.

Y, por último, a todo el profesorado y personal sanitario de la Universidad de Cantabria y del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), por haberme ayudado a formarme como persona y futura médica durante estos seis años.