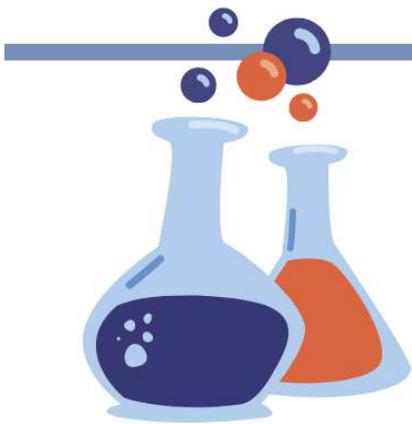
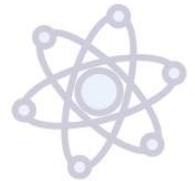


CURSO: TENDENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA 2021



Capítulos Curso Tendencias en Investigación Clínica

AUTORES

- *M^a del Mar García Sáiz*. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Responsable de la UIC de IDIVAL, miembro de la Plataforma SCReN (ISCIII).
- *Lucía Lavín Alconero*. Doctora en Biología. IDIVAL- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- *Dr. Ignacio Duran Martínez*. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander.
- *Paula Iruzubieta*. Facultativo especialista del Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. Cantabria.
- *María Teresa Arias*. Facultativo especialista del Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. Cantabria.
- *Javier Crespo*. Jefe de Servicio de Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. Cantabria.
- *Javier Loricera García*. Adjunto del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Santander
- *Miguel Ángel González-Gay Mantecón*. Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Santander
- *Ricardo Blanco Alonso*. Jefe de sección del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Santander
- *Pascual Sánchez-Juan*. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- *Carmen Lage-Martínez*. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- *Sara López-García*. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- *Luis Alberto Vázquez Salví*. Doctor en Medicina. Médico del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición – Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Profesor Asociado de Ciencias de la Salud – Facultad de Medicina – Universidad de Cantabria. Santander. España.
- *Laura Ramos Ramos*. Doctora en Medicina. Médica del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición – Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.
- *María Piedra León*. Doctora en Medicina. Médica del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición – Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.
- *Francisco Arnaiz de las Revillas*. Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Universidad de Cantabria
- *Claudia González-Rico*. Técnico de apoyo a la investigación / Study Coordinator del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Universidad de Cantabria
- *M. Carmen Fariñas*. Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Universidad de Cantabria
- *Pilar Alonso Lecue*. Doctora en Biología Molecular. Técnico Superior de apoyo a la Investigación. IDIVAL, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- *José Manuel Cifrián Martínez*. Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL.

- *Francisco González Vílchez*. Profesor Asociado de Medicina. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Investigador del Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Cantabria.
- *José Antonio Vázquez de Prada Tiffé*. Profesor Titular de Medicina. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Director del Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Cantabria.
- *José M de la Torre Hernández*. Jefe de Sección en Cardiología Intervencionista-Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
- *Jose Luis Gutiérrez Baños*. Jefe De Servicio De Urología. Hospital Universitario Valdecilla. Profesor Asociado De Urología. Universidad De Cantabria. Instituto De Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)
- *Pedro José Prada Gómez*. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- *Felix Campos Juanatey*. F.E.A. Urología. Hospital Universitario Valdecilla. Instituto De Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)
- *Mario Domínguez Esteban*. F.E.A. Urología. Hospital Universitario Valdecilla. Instituto De Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)
- *Javier Vázquez Bourgon*. Profesor Asociado de Psiquiatría, Departamento de Medicina y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Grupo de Psiquiatría, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL) Grupo G26, CIBERSAM
- *M^a Henar Rebollo Rodrigo*. Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Seguridad del Paciente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- *Javier Canelas Fernández*. Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública de Cantabria.
- *Borja Suberviola Cañas* (Ph.D). Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
- *María Ángeles Ballesteros Sanz* (Ph.D). Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
- *Elena Cuenca Fito* (MD). Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
- *Gina Lladó Jordan*. Doctora en biomedicina y ciencias de la salud. Profesora de metodología de investigación, evidencia científica y epidemiología. Monitora del estudio observacional MIRCAST en IDIVAL
- *Daniel García López*. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Unidad del Dolor. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- *Lucía Lavín Alconero*. Doctora en Biología. IDIVAL- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- *Marcos Gómez Ruiz*. CBC (Hi) FEBS. Adjunto, Unidad de Cirugía Colorrectal, Servicio de Cirugía General. Director de Programas de Cirugía Robótica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Director del Grupo de Innovación Quirúrgica, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, IDIVAL
- *Marcos López Hoyos*. Jefe de Servicio Inmunología. Profesor Titular Inmunología,

- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Director Científico de IDIVAL Santander
- *Teresa Gimenez Poderós*. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
 - *Marta Valero Domínguez*. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
 - *Pablo Menéndez Fernández-Miranda*. Médico residente de radiodiagnóstico en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
 - *Enrique Marqués Fraguela*. Facultativo especialista en el área de radiofísica en el Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
 - *Pablo Sanz Bellón*. Médico residente de radiodiagnóstico en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
 - *Marta Drake Pérez*. Médico facultativa especialista en el área de radiodiagnóstico en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
 - *Andrés González Mandly*. Médico facultativo especialista en el área de radiodiagnóstico y jefe de servicio del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
 - *José Luis Arroyo, MD, PhD*. Director Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria – Fundación Marqués de Valdecilla.
 - *Oscar M Pello, PhD*. Responsable del procesamiento de progenitores hematopoyéticos y la terapia celular; Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria – Fundación Marqués de Valdecilla.

CAPÍTULO 1. INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE (NO COMERCIAL).....	7
1. PANORAMA ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE O NO COMERCIAL.	7
2. REQUISITOS PARA LA PUESTA EN MARCHA DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS NO COMERCIALES.....	9
3. PROFESIONALES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.	10
4. INICIATIVAS NACIONALES PARA PROMOVER LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE.....	11
5. LA UIC DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA VALDECILLA (IDIVAL) DENTRO DE LA PLATAFORMA SCREN.....	19
6. RED EUROPEA DE INFRAESTRUCTURA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA: EUROPEAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE NETWORK (ECRIN).....	20
CAPÍTULO 2. NUEVAS TENDENCIAS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA.....	22
1. INTRODUCCIÓN.....	22
2. EL PROCESO DE DESARROLLOS DE NUEVOS FÁRMACOS: LA VISIÓN CLÁSICA.....	23
3. MAYOR COMUNICACIÓN CLÍNICO-PRE-CLÍNICO.....	23
4. NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR, INMUNE Y POR IMAGEN.....	24
5. NUEVOS DISEÑOS EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	24
CAPÍTULO 3. ENSAYOS CLÍNICOS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA. SITUACIÓN ACTUAL Y BARRERAS QUE DIFICULTAN EL ÉXITO DE LOS MISMOS.....	29
1. INTRODUCCIÓN.....	30
2. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MAFLD.....	31
3. FACTORES GENERALES ASOCIADOS AL FRACASO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MAFLD.....	32
4. FACTORES ESPECÍFICOS ASOCIADOS AL FRACASO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MAFLD.....	33
5. POTENCIALES MECANISMOS PARA SALVAR LAS BARRERAS A LA EFICACIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MAFLD.....	39
6. CONCLUSIONES.....	43
CAPÍTULO 4. ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN REUMATOLOGÍA.....	54
1. LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	54
2. ENSAYO CLÍNICO.....	55
3. REUMATOLOGÍA. CONCEPTO Y EVOLUCIÓN.....	56
4. INVESTIGACIÓN EN REUMATOLOGÍA.....	57
5. ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS SOBRE LAS QUE MÁS ENSAYOS CLÍNICOS SE HAN LLEVADO A CABO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.....	62
6. HACIA DÓNDE NOS MOVEMOS.....	65
CAPÍTULO 5. ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN DEMENCIAS.	69
LAS DEMENCIAS SON EL PRINCIPAL RETO SOCIO-SANITARIO DE NUESTRAS SOCIEDADES.....	69
LAS COHORTES PROSPECTIVAS SON CLAVE PARA EL DESARROLLO DE ESTRATEGIAS EFECTIVAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	73
CAPÍTULO 6. INVESTIGACIÓN CLÍNICA – TENDENCIAS EN ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y NUTRICIÓN.	78
1. ENDOCRINOLOGÍA.....	78
2. DIABETES MELLITUS, OBESIDAD, DISLIPEMIAS.....	85
3. NUTRICIÓN.....	89
CAPÍTULO 7. ENSAYOS CLINICOS. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADS INFECCIOSAS.....	94
ENSAYOS CLINICOS NO COMERCIALES.....	95
ENSAYOS CLINICOS COMERCIALES.....	97
CAPÍTULO 8. ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN NEUMOLOGÍA.....	101
1. INVESTIGACIÓN EN NEUMOLOGÍA.....	101
2. HIPERTENSIÓN PULMONAR. NUEVAS MOLÉCULAS.....	102

3. FIBROSIS PULMONAR. NUEVAS MOLÉCULAS.	105
4. TRASPLANTE PULMONAR. NUEVAS MOLÉCULAS.	107
CAPÍTULO 9. ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN CARDIOLOGÍA.	109
1. INTRODUCCIÓN.....	109
2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES. REGISTROS POBLACIONALES.	109
3. ENSAYOS CLÍNICOS.....	110
4. TENDENCIAS EN CARDIOLOGÍA	112
CAPÍTULO 10. ENSAYOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON DISPOSITIVOS.	119
INTRODUCCIÓN.....	119
1. INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA	119
2. INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	120
COROLARIO FINAL	127
CAPÍTULO 11. ENSAYOS CLINICOS. TENDENCIAS EN UROLOGIA	132
1. ENSAYOS EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO.....	133
2. ENSAYOS EN UROLOGIA FUNCIONAL, STUI/HBP	134
3. ENSAYOS EN UROLITIASIS	135
4. ENSAYOS EN TRASPLANTE RENAL.....	135
5. ENSAYOS EN ANDROLOGIA.....	136
6. ENSAYOS EN CIRUGÍA URETRAL.....	136
7. ENSAYOS EN URO-ONCOLOGIA	138
CAPÍTULO 12. ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGIA RADIOTERÁPICA.....	147
CAPÍTULO 13. LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PSIQUIATRÍA: CONSIDERACIONES CONCEPTUALES Y METODOLÓGICAS.	153
1. INTRODUCCIÓN.	153
2. ASPECTOS METODOLÓGICOS COMPLEJOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN PSIQUIATRÍA.....	154
3. ESPECIFICIDAD DE LOS ASPECTOS ÉTICOS RELATIVOS A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PSIQUIATRÍA.	165
CAPÍTULO 14. ENSAYOS CLÍNICOS CON VACUNAS.....	167
1. VACUNAS: CONCEPTOS GENERALES E IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA.....	167
2. CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS	168
3. INVESTIGACIÓN EN VACUNAS	168
4. ENSAYOS CLÍNICOS	171
5. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN VACUNAS	173
CAPÍTULO 15. ENSAYOS CLÍNICOS. EL PAPEL DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS.	177
INTRODUCCIÓN.....	177
PROBLEMAS Y POTENCIALES SOLUCIONES DE LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA INTENSIVA.....	178
CONCLUSIONES.....	184
CAPÍTULO 16. ESTUDIOS OBSERVACIONALES: ORGANIZACIÓN Y LOGÍSTICA.....	187
1. ¿QUÉ SON LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES?	187
2. DISEÑO Y TIPOS DE EO	187
3. ESTUDIOS OBSERVACIONALES MÁS REPRESENTATIVOS	189
4. ORGANIZACIÓN Y LOGÍSTICA EN LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	191
CAPÍTULO 17. ESTUDIOS OBSERVACIONALES INTERNACIONALES. SUS CLAVES.....	196
1. INTRODUCCIÓN	196
2. METODOLOGÍA Y EQUIPO	197
CAPÍTULO 18. BIOMARCADORES Y ENSAYOS CLÍNICOS.....	201

1. BIOMARCADORES.....	201
2. MEDICINA PERSONALIZADA Y LA LLEGADA DE LAS PRUEBAS DE COMPANION DIAGNOSTIC.....	203
3. COMPANION DIAGNOSTICS Y AGENCIAS REGULADORAS DEL MEDICAMENTO	205
4. CONCLUSIÓN	206
CAPÍTULO 19. FARMACIA HOSPITALARIA: PAPEL EN ENSAYOS CLINICOS	210
1. SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA EN EL HOSPITAL	210
2. ¿CÓMO PARTICIPA EL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS?	211
3. SECCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA	214
CAPÍTULO 20. INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN MEDICINA	228
1. INTRODUCCIÓN	228
2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL	228
3. MACHINE LEARNING	230
4. ENTRENAMIENTO DE ALGORITMOS DE <i>MACHINE LEARNING</i>	234
CAPÍTULO 21. INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE CANTABRIA – UNIDAD DE TERAPIA CELULAR 236	
1. COMPONENTES SANGUÍNEOS: OBTENCIÓN, PROCESAMIENTO Y USO CLÍNICO	236
2. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	240
3. TERAPIAS CELULARES AVANZADAS: UNA NUEVA LINEA TERAPÉUTICA EN LAS COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO.....	242
4. BANCO DE LECHE	244

CAPÍTULO 1. INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE (NO COMERCIAL)

M^a del Mar García Sáiz. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Responsable de la UIC de IDIVAL, miembro de la Plataforma SCReN (ISCIII).

Lucía Lavín Alconero. Doctora en Biología. IDIVAL- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

1. PANORAMA ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE O NO COMERCIAL.

La mayor parte de la investigación clínica (IC) con medicamentos que se realiza a nivel mundial cuenta con la financiación de empresas privadas del ámbito farmacéutico, lo cual puede condicionar el tipo de enfermedades en las que se investiga, y, por supuesto los productos en investigación. Uno de los objetivos de la industria farmacéutica es llegar a comercializar productos que posteriormente tengan una rentabilidad económica.

Es innegable que este tipo de investigación permite el avance científico y médico, introduciendo en el arsenal terapéutico novedades de forma periódica, pero también presenta algunas limitaciones:

- Esta investigación se centra más en enfermedades de alta prevalencia, de modo que cuando se llegue a autorizar y comercializar un medicamento, se tenga una importante población susceptible de tratar. Por ello, las enfermedades raras o huérfanas no suelen ser objeto de investigación frecuente.
- El diseño de los ensayos busca resultados rápidos y evidentes, por lo que es usual la comparación frente a placebo, o frente a otros medicamentos que si bien constituyen una terapia estándar puede no ser la más efectiva. Una vez obtenida la autorización del medicamento, la comparación frente a otros medicamentos similares, para establecer su posicionamiento terapéutico, no es una estrategia habitual.
- Los medicamentos objeto de estudio suelen ser nuevas moléculas con las que se pueda disfrutar de una patente, mientras que las viejas moléculas son en ocasiones abandonadas, aunque puedan tener un potencial en otras enfermedades o en otras condiciones de uso.

Por ello, surge la necesidad de la IC sin ánimo comercial, llamada también IC independiente o académica, que trata de suplir estas carencias de la investigación comercial.

Los propósitos de la IC independiente, pueden ser uno o varios de los siguientes:

- Dar respuesta a preguntas relevantes de salud que nacen en la práctica clínica de los profesionales sanitarios, mediante estudios con un diseño adecuado.
- Contribuir a mejorar estrategias de atención sanitaria, principalmente en el ámbito de la sanidad pública.
- Estudiar enfermedades de baja incidencia, es decir, enfermedades raras o huérfanas, que afectan a grupos minoritarios de la población.
- Realizar estudios dirigidos a vigilar la seguridad postcomercialización de los medicamentos (estudios de farmacovigilancia).

Según el RD 1090/2015, 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, se define la “Investigación clínica sin ánimo comercial” como aquella investigación llevada a cabo por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios, que reúne todas las características siguientes:

- 1º El promotor es una universidad, hospital, organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o investigador individual.
- 2º La propiedad de los datos de la investigación pertenece al promotor desde el primer momento del estudio.
- 3º No hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial.
- 4º El diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación se mantienen bajo el control del promotor.
- 5º Por sus características, estos estudios no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

La IC no comercial incluye la investigación con medicamentos, bien de tipo experimental (ensayos clínicos) o epidemiológica (estudios observacionales), así como la investigación con productos sanitarios, métodos o procedimientos diagnósticos, procedimientos quirúrgicos, productos dietéticos, o cualquier otra investigación que no cuenta con soporte de una empresa.

Probablemente el tipo de investigación que puede resultar más compleja de realizar de forma independiente son los ensayos clínicos (EECC) con medicamentos. Según datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en sus memorias anuales, de los EECC con medicamentos que se han autorizado en los últimos años (2015-2019) aproximadamente el 79% fueron de promotor comercial, mientras que el 21% fueron de promotor no comercial. En la figura 1 pueden verse los datos desglosados por año.

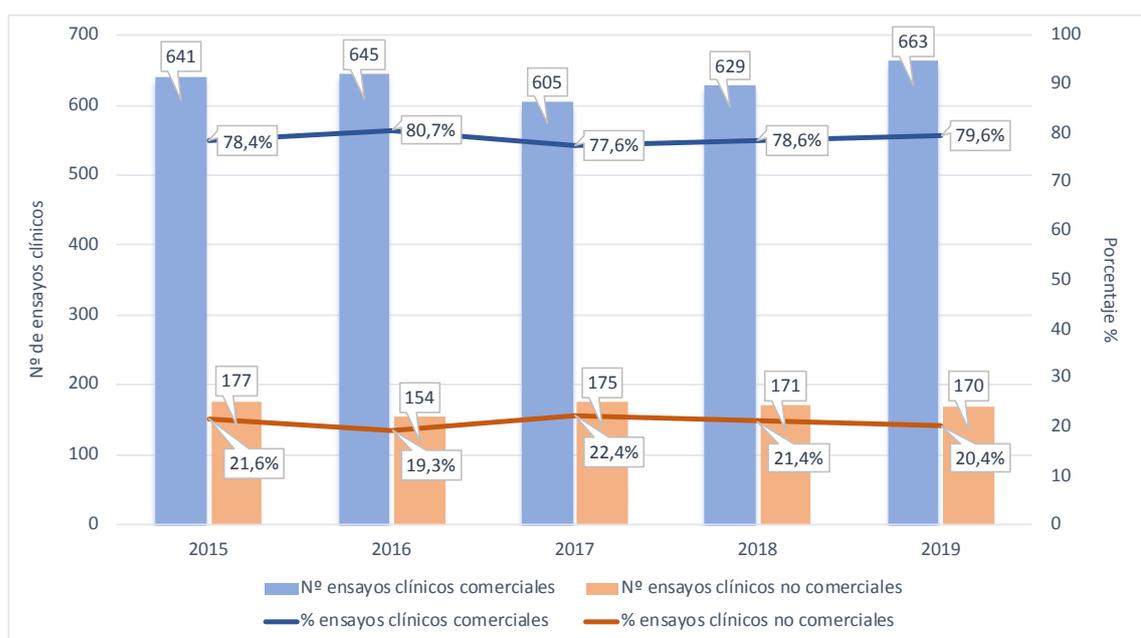


Figura 1. Número y porcentaje de EECC de promotor comercial y no comercial autorizados por la AEMPS en los últimos 5 años. Datos obtenidos de la Memoria Anual de Actividades de la AEMPS de los años 2015 a 2019.

El peso de la investigación no comercial respecto a la comercial, a pesar de su interés para los sistemas de salud, permanece más o menos constante en estos años sin conseguir un incremento debido a una serie de dificultades y limitaciones:

- Requisitos regulatorios similares a los de los EECC de promotor comercial, que pueden resultar complejos para un promotor no comercial.
- Dificultades para disponer de medicamentos en investigación, incluso estando comercializados. Sobre todo, en el caso de querer realizar un ensayo clínico con placebo, resulta complicado para un investigador disponer de la forma farmacéutica adecuada.
- Necesidad de infraestructuras de soporte especializadas para cumplir todos los requerimientos normativos y de calidad.
- Dificultad para realizar ensayos multicéntricos que requieren coordinación entre varios equipos investigadores.
- Necesidad de financiación suficiente para cubrir todas las necesidades descritas.

A continuación, se detallan aspectos relevantes para la puesta en marcha de una IC no comercial (requisitos normativos y personal involucrado) y se describen aquellas iniciativas a nivel nacional (Instituto de Salud Carlos III –ISCIII-), local (IDIVAL) y europeo centradas en promover y apoyar la IC independiente.

2. REQUISITOS PARA LA PUESTA EN MARCHA DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS NO COMERCIALES.

Tanto los estudios comerciales como los no comerciales, tienen que seguir las mismas directrices para poder iniciar la IC en los centros participantes. La única variación que se puede observar depende del tipo de estudio planteado.

En el caso de EECC con medicamentos que siguen la normativa del RD 1090/2015, ya comentada, es necesaria la autorización conjunta de la AEMPS y del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). De hecho, con la actual normativa en vigor desde el 2015 el procedimiento de envío de la solicitud se realiza una sola vez, simultáneamente y a través del portal de la AEMPS. El solicitante recibirá las informaciones de la parte I correspondiente a la AEMPS y de la parte II correspondiente al CEIm. La presentación de la solicitud puede realizarse en cualquier momento del mes.

El personal involucrado en esta labor es el promotor, encargado de presentar la solicitud y completar la documentación, pero en realidad lo suele presentar un profesional autorizado por el promotor, generalmente el gestor del proyecto o el propio investigador.

Es frecuente que los EECC con medicamentos de carácter no comercial se puedan clasificar en la categoría de “ensayo clínico de bajo nivel de intervención”, en tales casos cabe la posibilidad de adoptar normas menos rigurosas en aspectos como la monitorización, el contenido del archivo maestro o la trazabilidad, sin menoscabo de la seguridad de los individuos que participan en ellos. En este tipo de ensayos, los daños y perjuicios que puedan sufrir los sujetos participantes, pueden ser cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico, siempre que dicha condición sea recogida en la correspondiente póliza de seguro.

Es importante recordar que no todos los EECC evalúan un medicamento desde un punto de vista de seguridad o eficacia, sino que también puede ser evaluado un producto sanitario o un procedimiento invasivo (de diagnóstico o terapéutico) concreto. Por tanto, en algunos de estos casos no es necesaria la presentación de la solicitud de autorización a la AEMPS, sino que se presenta al CEIm, y a la AEMPS sólo se notifica el inicio del ensayo clínico, si fuera necesario.

Si nos referimos a Estudios Observacionales con medicamentos (EOM), la normativa aplicable ha cambiado recientemente con la entrada en vigor del Real Decreto 957/2020. En ella, se expone que tanto para los estudios comerciales como para los estudios no comerciales el organismo encargado de su autorización es el CEIm de cada Comunidad Autónoma o centro, que puede contar con directrices propias para su aprobación. La principal diferencia con la normativa anterior es que la AEMPS ya no clasifica el estudio.

El personal que realiza esta solicitud puede ser cualquier persona que forme parte de la IC como investigador, monitor, coordinador de ensayos, etc.

Para el resto de estudios clínicos, es decir, toda IC relativa a personas que no se incluya en los supuestos anteriores, la aprobación depende de la autorización del CEIm de su Comunidad Autónoma o centro, y no participa la AEMPS en dicho proceso.

3. PROFESIONALES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Para llevar a cabo cualquier tipo de IC se debe referenciar al personal involucrado en dicha labor, no sólo los profesionales que realizan las tareas clínicas en los estudios sino también los profesionales que dan soporte no clínico, garantizando la calidad de la investigación y la seguridad para el paciente.

El conjunto del personal que realice la IC será diferente en las distintas etapas de la investigación:

1. Etapa de inicio o de puesta en marcha del estudio, donde aparece la figura del promotor como individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación. El tipo de promotor que desarrolla la IC define si se trata de un estudio comercial o un estudio no comercial.
2. Etapa de ejecución y de seguimiento donde se van a definir el personal fundamental que participa en la IC:

a) Personal de ejecución, clínico:

- Investigador: persona encargada de la realización de un estudio clínico en un centro o institución. Éste puede ser principal si es el responsable de la investigación en ese centro o colaborador si realiza las funciones que ha delegado previamente el investigador principal (IP). Además, en esta definición se puede englobar al investigador coordinador como investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes en un estudio multicéntrico.

b) Personal de ejecución, no clínico:

- Coordinador del estudio (en inglés “study coordinator”), es aquel profesional cualificado que se encarga de recopilar los datos clínicos de los pacientes procedentes de la Historia clínica, para su introducción en las herramientas de recolección de datos

(cuadernos de recogida de datos o CRD) diseñados para la propia IC. Además, otras tareas realizadas son: apoyo a los investigadores en labores administrativas (revisión, notificación y organización de la documentación regulatoria y de seguridad), gestión de la medicación de la IC, gestión y envío de las muestras biológicas, organización y agenda de las visitas de pacientes, visitas de monitorización y/o inspecciones, asistencia a reuniones, congresos y actualización continua en BPC.

En este apartado, es importante resaltar que existe una figura similar denominada “data entry” o “data manager” que únicamente realiza las tareas de inclusión de los datos clínicos en el CRD para su posterior revisión por el monitor o el IP.

- Gestor de proyectos (en inglés “project manager”), es el profesional cualificado que junto con el investigador colabora en el diseño de la IC. El gestor se encarga de obtener y/o actualizar los aspectos regulatorios, logística del estudio clínico, así como la coordinación del personal involucrado en los centros. Además, participa activamente en la revisión del presupuesto y formación de los monitores en los estudios multicéntricos.
- Monitor (en inglés “clinical research associate”), es otra figura muy relevante en la etapa de ejecución de un estudio clínico, cuya labor principal es la revisión de los datos clínicos introducidos en el CRD y comparar con los datos de la documentación fuente, que en la mayoría de los casos es la Historia clínica de los sujetos seleccionados en la IC; por tanto, en numerosas ocasiones se visitan los centros de investigación. El monitor aporta la independencia a la hora de revisar los datos clínicos incluidos, garantizando la veracidad de los mismos.

Existen diferencias que pueden percibirse como ventajas e inconvenientes, dependiendo de si la IC es comercial o no comercial. Como ventaja, en las investigaciones sin ánimo de lucro, el personal involucrado es contratado por la propia institución, por lo que, siempre está presente en el propio centro para realizar su labor profesional; esto constituyó una gran ventaja durante la pandemia del COVID-19 ya que la presencia del personal ajeno fue restringida en los centros hospitalarios. Y como inconveniente, la financiación dedicada en los centros públicos o en su defecto la financiación que depende de convocatorias públicas estatales es reducida frente a los recursos humanos con los que se cuenta en la investigación comercial.

4. INICIATIVAS NACIONALES PARA PROMOVER LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE

A nivel nacional, el Ministerio de Ciencia e Innovación a través del ISCIII es la principal institución que potencia la IC, aportando financiación en forma de recursos humanos, bienes y servicios necesarios para su puesta en marcha y desarrollo.

Cualquiera de las ayudas que proporciona el ISCIII puede ser solicitada para un proyecto de IC independiente, si bien, algunas de las ayudas que en los últimos años se han incluido en la Acción Estratégica en Salud (2017-2020) están específicamente diseñadas para este tipo de proyectos de carácter clínico, sobre todo EECC con medicamentos (tabla 1). Así cabe destacar la convocatoria de proyectos de investigación clínica independiente, dentro del subprograma de generación de conocimiento, y la Plataforma ISCIII de soporte para la Investigación Clínica, dentro del subprograma de fortalecimiento institucional.

Programa Estatal de Promoción del Talento y su Empleabilidad en I+D+I
<u>Subprograma Estatal de Formación:</u>
Contratos predoctorales de formación en investigación en salud (PFIS)
Contratos i-PFIS: Doctorados IIS-empresa en Ciencias y Tecnologías de la Salud
Ayudas de formación en gestión de la investigación en salud (FGIN)
Contratos Río Hortega
<u>Subprograma Estatal de Incorporación:</u>
Contratos de Gestión en Investigación en salud en los IIS acreditados
Contratos Miguel Servet
Contratos Sara Borrell
Contratos Juan Rodés
Contratos para la intensificación de la actividad investigadora en el SNS
Contratos de personal técnico bioinformático de apoyo a investigación en los IIS
<u>Subprograma Estatal de Movilidad:</u>
Movilidad de profesionales sanitarios e investigadores del SNS (M-BAE)
Movilidad de personal investigador contratado en el marco de la AES (M-AES)
Programa Estatal de Generación de Conocimiento y Fortalecimiento del Sistema Español de I+D+I
<u>Subprograma Estatal de Generación de Conocimiento:</u>
Proyectos de investigación en salud
Proyectos de desarrollo tecnológico en salud
Proyectos de programación conjunta internacional
Proyectos de investigación clínica independiente*
<u>Subprograma Estatal de Fortalecimiento Institucional:</u>
Redes de Investigación Cooperativa Orientadas al Resultado en Salud (RICORS)
Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)
Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS)
Plataformas de apoyo a la I+D+I en Biomedicina y Ciencias de la Salud <ul style="list-style-type: none"> • Plataforma ISCIII de Biobancos y Biomodelos. • Plataforma ISCIII de Dinamización e Innovación de las capacidades industriales del SNS y su transferencia efectiva al sector productivo. • Plataforma ISCIII de soporte para la Investigación Clínica*.

Tabla 1. Tipos de convocatorias de la Acción Estratégica en Salud del Ministerio de Ciencia e Innovación a través del ISCIII. * Ayudas específicas dirigidas a la IC independiente.

4.1 Proyectos de investigación clínica independiente

La finalidad de esta convocatoria es potenciar la investigación traslacional y favorecer la transferencia y aplicación del conocimiento científico-técnico a la mejora en el tratamiento de las enfermedades, en las siguientes áreas temáticas prioritarias:

- a) IC con tratamientos de terapia avanzada, incluyendo terapia celular, terapia génica e ingeniería tisular, cuya patente, en el caso de existir, pertenezca mayoritariamente a una entidad del Sistema Nacional de Salud (SNS).
- b) IC con medicamentos huérfanos según el Reglamento (CE) 141/2000 y medicamentos de alto interés sanitario, «sin interés comercial».
- c) IC y estudios de reposicionamiento terapéutico o diagnóstico con medicamentos.
- d) IC orientada a reducir las resistencias a los antibióticos.

- e) IC con medicamentos en poblaciones especiales, en particular en población pediátrica, o poblaciones infra-representadas en los EECC comerciales.
- f) IC, estudios fármaco-epidemiológicos y de seguridad clínica de medicamentos autorizados en condiciones reales de uso.
- g) IC y estudios comparativos de medicamentos en el ámbito de las estrategias de control, con impacto en la salud pública para el SNS.
- h) EECC, incluyendo estudios fármaco-genéticos, encaminados a determinar poblaciones con distinto grado de respuesta, en eficacia y/o seguridad, a fármacos con relevancia clínica y terapéutica en la práctica asistencial.

En conjunto, esta convocatoria pretende dar soporte financiero a los proyectos de fármacos desarrollados dentro del ámbito del SNS para alcanzar las fases clínicas precoces o reposicionar fármacos sin relevancia comercial actual en la búsqueda de nuevas indicaciones.

Las solicitudes deben cumplir una serie de requisitos:

- Ser EECC con medicamentos de uso humanos y/o terapias avanzadas de calidad contrastada, según la definición recogida en el artículo 2 del RD 1090/2015.
- Ser preferentemente ensayos en fase I, II o III incluyendo aquellos que precisen completar las fases finales de la etapa preclínica para el inicio del ensayo clínico,
- no promovidos por la industria farmacéutica,
- que permitan objetivar avances tangibles para los pacientes y
- que proporcionen evidencias para su implantación en el SNS.

En esta convocatoria se consideran conceptos subvencionables:

- a) Contratación de personal técnico o investigador necesario para la realización del proyecto, ajeno al vinculado funcional, estatutaria o laboralmente con los organismos participantes.
- b) Ejecución del proyecto que incluye: el material inventariable indispensable para la realización del proyecto; las adquisiciones de material fungible y demás gastos complementarios directamente relacionados con la ejecución del proyecto, tales como los costes de utilización de algunos servicios centrales y generales de apoyo a la investigación de la entidad beneficiaria (monitorización, gastos administrativos, tasa AEMPS, gastos de publicación y difusión, seguro de responsabilidad civil, colaboraciones externas, asistencia técnica, gastos externos de consultoría y servicios relacionados con los proyectos); todos debidamente justificados y necesarios para el buen fin del proyecto.

Quedan excluidos los gastos asociados a cualquier tipo de actividad asistencial, incluso la relacionada con el proyecto de investigación objeto de las actuaciones de esta convocatoria.

Las solicitudes se realizan para proyectos con una duración de 4 años.

4.2 4.2 Plataforma ISCIII de soporte para la investigación clínica: Spanish Clinical Research Network (SCReN)

La Plataforma ISCIII de Soporte para la Investigación Clínica (SCReN) se constituye como una estructura en red de apoyo a la IC, basada en la interrelación de diferentes Unidades de Investigación Clínica (UIC) a nivel nacional.

SCReN nace como resultado de la Acción Estratégica en Salud (AES) de la convocatoria del año 2013 (PT13), de la AES de la convocatoria del año 2017 (PT17), y actualmente está constituida por las unidades financiadas en la convocatoria para Plataformas dentro de la AES 2020 (PT20).

Su misión es garantizar la prestación de servicios transversales de apoyo al sistema de I+D+I para la realización de una IC de la más alta calidad, que permita la generación y transferencia de conocimiento en el SNS. Esta estructura en red, actuando de manera coordinada, será la responsable de ejecutar las acciones necesarias para alcanzar los objetivos de la plataforma.

SCReN se encuentra financiada por el ISCIII y por los Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER) que proporciona presupuesto para la coordinación de la plataforma, para formación y para personal contratado en cada una de las Unidades. Sin embargo, la infraestructura de cada Unidad y el resto de personal adscrito a la plataforma dependen de la entidad responsable que puede ser un Instituto de Investigación Sanitaria (IIS), una Fundación de Investigación o un Centro Sanitario, según cada caso.

4.2.1 Objetivos generales y específicos de la Plataforma (PT20)

Los objetivos generales y específicos de la Plataforma ISCIII de Soporte para la Investigación Clínica son los siguientes:

1. Proporcionar un soporte científico-técnico del más alto nivel a los centros de I+D+I en Ciencias y Tecnologías de la Salud, especialmente a las estructuras estables colaborativas que desarrollan su actividad en el ámbito del SNS (IIS acreditados, RETICS y CIBER). Este soporte debe permitir que el desarrollo de la IC y los EECC se puedan realizar con el más alto rigor metodológico y técnico para que, finalmente, las evidencias obtenidas sean aplicables en la práctica clínica de manera rápida y eficiente.

Todas estas funciones son tareas esencialmente llevadas a cabo por la UIC bajo la Coordinación de la Plataforma que asegura la vertebración de todos los recursos disponibles en el SNS.

Dentro de este objetivo general los objetivos específicos más relevantes son:

- a) Proporcionar apoyo administrativo y de gestión de la investigación de manera que se facilite cumplir con los estrictos trámites regulatorios a los que está sujeta la IC, y especialmente los EECC: autorización de los CEIm, de las agencias reguladoras y del SNS relacionados con los protocolos, acreditación de los investigadores y los centros, contratos, etc.
- b) Proporcionar apoyo en el tratamiento de los aspectos éticos de la IC: consentimientos informados, protección de datos de los pacientes, manejo y conservación de muestras biológicas, etc.
- c) Apoyo y asesoría científica en el diseño de estudios y redacción de protocolos de investigación que aseguren los mejores estándares científicos y técnicos.
- d) Proporcionar asesoría científico-reguladora de manera que se armonicen los requisitos científicos y los reguladores con el fin de conseguir de manera rápida y eficiente la autorización de los medios diagnósticos y terapéuticos y productos sanitarios.
- e) Apoyo en la puesta en marcha de los estudios en los distintos centros participantes.

- f) Realización de tareas de monitorización y aseguramiento de la información de acuerdo a las normas de BPC y los requisitos éticos y de las agencias reguladoras.
 - g) Realización de tareas de farmacovigilancia y seguridad en el desarrollo de los EECC, tanto con medicamentos como con productos sanitarios.
 - h) Realización de las tareas de gestión de datos necesarias para asegurar la validez y disponibilidad de los datos.
 - i) Apoyo estadístico para el desarrollo de la IC: cálculo del tamaño muestral, desarrollo de un plan estadístico adecuado al diseño del estudio, análisis y presentación de los resultados, etc.
 - j) Redacción del informe final de los estudios, incluyendo informes formato ICH cuando sea requerido.
 - k) Apoyo en la redacción de manuscritos y gestión de las publicaciones científicas resultantes de la IC y los EECC realizados.
2. Coordinar y vertebrar todos los recursos disponibles en el SNS y formar una red de IC y EECC eficiente y flexible ante las nuevas necesidades impuestas por el desarrollo científico, técnico y social.
 3. Diseñar una estructura capaz de dar una respuesta coordinada e inmediata a las necesidades de conocimiento científicamente válido ante problemas relevantes de salud pública, como se ha demostrado con la pandemia de Covid-19.
 4. Implementación de herramientas tecnológicas de información, que deben cubrir tres aspectos esenciales:
 - a) El conocimiento y accesibilidad a los recursos de cada unidad para optimizar su utilización.
 - b) Repositorios de los resultados las IC realizadas con el apoyo de la plataforma, en cumplimiento de una política de Acceso Abierto.
 - c) Desarrollo y conectividad de las fuentes de información clínica existentes en cada centro con fines de IC.
 5. Facilitar el desarrollo y mejora de las UIC para proporcionar un apoyo científico-técnico al más alto nivel, en todas las áreas y en todos los niveles del SNS.
 6. Plan de coordinación con otras plataformas y organizaciones nacionales e internacionales de IC. Es preciso establecer un sistema de información y coordinación con otras plataformas dentro del sistema nacional de I+D+I con el fin de facilitar y acelerar el desarrollo de todos los avances científicos en este entorno.
 7. Fortalecer la competitividad e internacionalización de la I+D+I del SNS. La internacionalización de la IC sigue siendo un reto fundamental de nuestro sistema de I+D+I especialmente en la IC independiente. En el marco europeo, un objetivo primordial de la plataforma debe ser el incrementar la competitividad del SNS y de las empresas relacionadas con el sector, para situar a España en un escenario de vanguardia en el que la salud actúe como eje de desarrollo económico y social.
 8. Desarrollar nuevas aproximaciones metodológicas en IC. La incorporación de nuevas tecnologías como las terapias avanzadas, la inteligencia artificial y la necesidad de desarrollar métodos de personalización en la asistencia sanitaria, hacen preciso el desarrollo y validación de nuevas aproximaciones metodológicas que permitan obtener evidencias científicamente válidas de manera más eficiente.
 9. Diseñar un plan de sostenibilidad de la Plataforma a largo plazo. Requiere el diseño de un plan que asegure que los recursos materiales y humanos de la Plataforma se puedan mantener y expandir cumpliendo sus objetivos.

10. Definir las prioridades de la plataforma en la provisión de soporte científico-técnico. Los criterios generales de esta priorización deben incluir:

- Las prioridades del Plan Estatal de I+D+I.
- El carácter traslacional del estudio y su potencial impacto en el SNS.
- La participación y cooperación de diferentes centros y CCAA en el proyecto.
- Las capacidades y experiencia de los centros involucrados en el proyecto.
- La participación internacional del proyecto.
- Su calidad metodológica.

El soporte a la IC incluirá todos aquellos tipos de estudios que puedan tener un impacto en la generación de evidencias necesarias para desarrollar intervenciones útiles para su implementación en la práctica clínica.

4.2.2 Organización general de la Plataforma

La Plataforma ISCIII de Soporte para la Investigación Clínica está constituida por el conjunto de Unidades de Investigación Clínica y sus capacidades de provisión de servicios científico-técnicos a través de infraestructuras y profesionales pertenecientes a distintas instituciones.

La estructura de la Plataforma ISCIII de Soporte para la Investigación Clínica se plantea en torno a cuatro elementos básicos (figura 2):

- Las Unidades de Investigación Clínica (UIC).
- Los Grupos de Trabajo (GdT).
- La Coordinación de la Plataforma (CP).
- Los Equipos de Gestión de Proyectos (EGP).

Además, consta de los siguientes órganos de gobernanza y participación:

- Comisión de Dirección y Seguimiento de las Plataformas ISCIII de apoyo a la I+D+I en Biomedicina y Ciencias de la Salud
- Asamblea General (AG): constituida por los investigadores principales de las distintas UIC y los miembros del equipo de Coordinador.
- Comité de Dirección (CD): presidida por el Coordinador de la Plataforma y formada por los subcoordinadores más 6 representantes de las UIC elegidos por la AG.

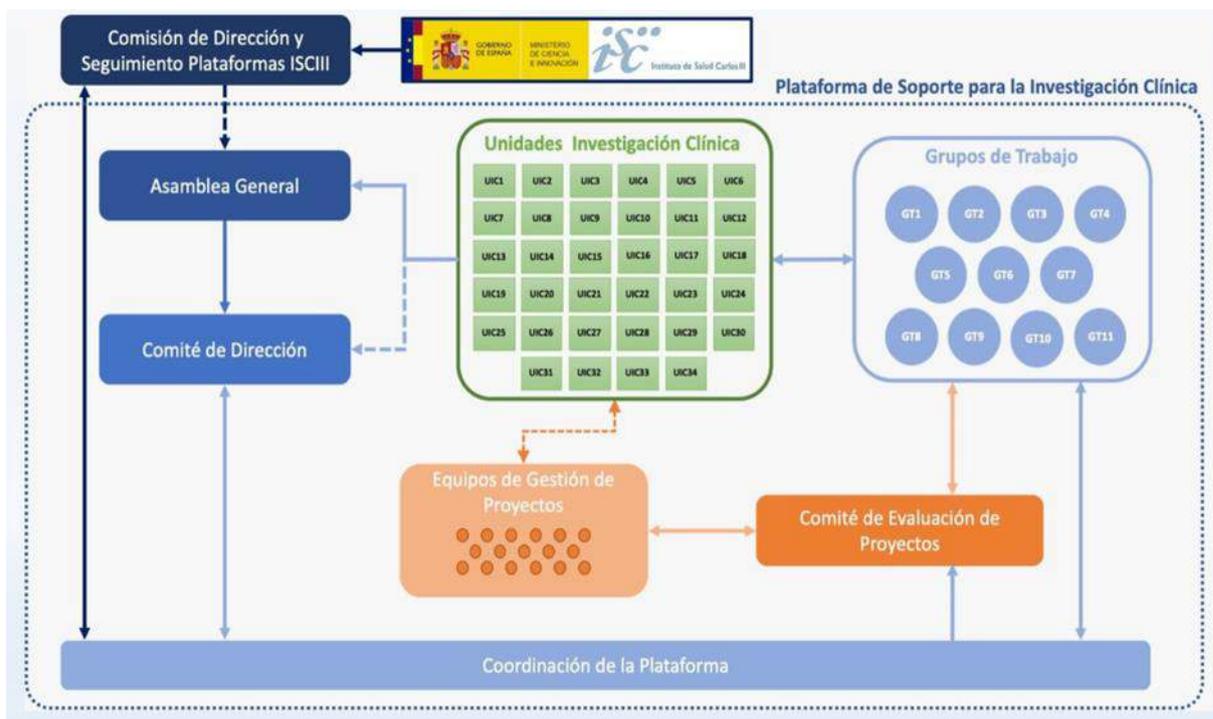


Figura 2. Estructura de Coordinación y Participación de la Plataforma de Soporte para la Investigación Clínica PT20.

1. Unidades de apoyo a la Investigación Clínica (UIC).

El elemento organizativo básico de la plataforma es la UIC, que es el conjunto de infraestructuras y profesionales que trabajan, coordinadamente, bajo la dirección de una persona responsable, en el desarrollo y ejecución de un plan de trabajo específico orientado a los objetivos establecidos para la plataforma y evaluables a través de indicadores específicos. Las actividades de estas unidades están coordinadas por la Plataforma.

En el momento actual, la PT20 está constituida por 34 UIC de 14 Comunidades Autónomas.

2. Grupos de trabajo (GdT)

Formados por un número variable de miembros de las diferentes UIC. Dependiendo de sus tareas y complejidad, su función será la de establecer los procedimientos del grupo de trabajo, asesorar a las unidades sobre las actividades de su área concreta de trabajo, planificar y desarrollar las actividades que les sean asignadas en cada proyecto, siempre en línea con los objetivos aprobados y bajo la supervisión de la Coordinación del Programa y del Comité de Dirección de la Plataforma ISCIII.

Habrán un total de 11 GdT, cada uno de los cuales dispondrá de un coordinador y un subcoordinador vinculados a diferentes UIC que serán los encargados de establecer el plan de trabajo, objetivos, organización y funcionamiento.

- GdT1. Metodología de la investigación.
- GdT2. Regulación, Ética y Protección de Datos.
- GdT3. Monitorización y calidad de la IC.
- GdT4. Farmacovigilancia.

- GdT5. Gestión de datos.
- GdT6. Estadística.
- GdT7. Formación.
- GdT8. Estudios tempranos (Fase I, estudios de prueba de concepto).
- GdT9. Estudios pediátricos y otras poblaciones especiales.
- GdT10. Estudios observacionales.
- GdT11. Internacionalización.

3. Equipos de Gestión de Proyecto (EGP).

Para cada proyecto que forme parte de la Plataforma PT20 se nombrará un EGP, dinámico y operativo, para monitorizar y supervisar específicamente su desarrollo. Estará coordinado por la UIC líder y supervisado por el Gestor del Proyecto de la Coordinación. Formará parte de estos EGP el personal directamente involucrado en el desarrollo del proyecto.

4. Coordinación de la plataforma (CP).

Es responsable de coordinar todas las actividades y grupos de trabajo de la plataforma, de manera que se pueda obtener el mejor rendimiento de las capacidades y recursos de todas las UIC. Configuran la CP un coordinador y tres subcoordinadores miembros del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz, apoyados por una Secretaria Técnica.

4.2.3 Incorporación de proyectos a la Plataforma

El Comité de Evaluación de Proyectos (CEP) es el encargado de evaluar y aprobar los proyectos que estarán apoyados por la Plataforma PT20. Esta evaluación se llevará a cabo en base a las líneas estratégicas del ISCIII, y las indicaciones de la Comisión de Dirección y Seguimiento de las Plataformas ISCIII de apoyo a la I+D+I en Biomedicina y Ciencias de la Salud.

El flujo de solicitud y aprobación de los proyectos para su incorporación a la Plataforma se describe en la figura 3.

En cuanto a los criterios en la selección de estudios a incluir en la PT20, se consideran prioritarios aquellos que tienen financiación pública competitiva del ISCIII o de la Unión Europea.

Desde 2013, SCReN participa o ha participado en 140 estudios multicéntricos nacionales y en 22 proyectos multicéntricos internacionales. Estos estudios involucran la inclusión de miles de pacientes y un gran número de hospitales en nuestro país.



Figura 3. Flujo de solicitud y aprobación de los proyectos para su incorporación a la Plataforma.

5. LA UIC DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA VALDECILLA (IDIVAL) DENTRO DE LA PLATAFORMA SCREN

IDIVAL forma parte de la Plataforma ISCIII de Soporte para la Investigación Clínica (SCReN) a través de su Área de Ensayos Clínicos: Agencia de Ensayos Clínicos y Unidad de Ensayos Clínicos Valdecilla.

La UIC de Valdecilla trabaja en red con el resto de UIC a nivel nacional. En este ámbito, en los últimos 5 años se ha participado en la monitorización de 22 EECC y un estudio observacional de la plataforma, todos ellos multicéntricos nacionales de promotor no comercial. Esta labor se realiza tanto para centros hospitalarios de Cantabria como de Asturias, al no existir una UIC de SCReN en dicha Comunidad Autónoma.

Además, la UIC de IDIVAL presta apoyo a los investigadores clínicos del Servicio Cántabro de Salud (SCS) que deciden poner en marcha un proyecto de investigación o estudio independiente, incluyendo médicos especialistas tanto de Atención Especializada como de Atención Primaria, u otros profesionales sanitarios.

La UIC ofrece una cartera de Servicios de soporte para EECC, que principalmente es la siguiente:

- Asesoría para diseño y elaboración de:
 - Protocolo del estudio.
 - Cuaderno de Recogida de Datos.
 - Hoja de Información al Paciente y Consentimiento informado.
 - Archivo del estudio.
 - Informes: seguimiento, final, ad hoc y de seguridad.
- Tramitación de autorizaciones y comunicación con las Autoridades competentes.
- Tramitación del seguro.
- Monitorización: plan de monitorización y visitas.
- Farmacovigilancia del medicamento y/o producto en investigación.

- Registro en bases de datos internacionales (EudraCT, Registro Español de Estudios Clínicos, clinicaltrials.gov...).

Por otra parte, la ejecución de EECC independientes y la asistencia a los pacientes participantes cuenta con el apoyo de la Unidad de Ensayos Clínicos Valdecilla, pudiéndose disponer de sus servicios (espacio físico e instalaciones, profesionales sanitarios, realización de pruebas complementarias, procedimientos...) previo acuerdo.

La UIC de Valdecilla, en los últimos 5 años, ha dado soporte a nivel local a 12 estudios observacionales, 12 EECC con medicamentos o productos sanitarios y 5 proyectos de investigación, realizando actividades de asesoría metodológica, soporte regulatorio (autorizaciones y otros trámites), monitorización, farmacovigilancia y difusión científica.

Toda esta actividad se realiza por los profesionales del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, gran parte de ellos integrados en la Unidad de Ensayos Clínicos Valdecilla, la gestora-monitora de SCReN, financiada por el ISCIII, y el personal de apoyo para gestión de IDIVAL.

6. RED EUROPEA DE INFRAESTRUCTURA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA: EUROPEAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE NETWORK (ECRIN)

La IC multinacional se ve dificultada actualmente por la fragmentación de los sistemas sanitarios y legislativos de Europa, que constituye un obstáculo para la cooperación multinacional en IC, sobre todo para los EECC impulsados por investigadores independientes o académicos.

A nivel europeo, la Red Europea de Infraestructura de Investigación Clínica (ECRIN) nace en 2004 como una organización intergubernamental, sin fines de lucro, que apoya la realización de EECC multinacionales en Europa. A partir de 2013, ECRIN tiene el estatus legal de un Consorcio de Infraestructura de Investigación Europea (ERIC).

Su objetivo es proporcionar asesoramiento y servicios a la IC multinacional, en cualquier ámbito médico y para cualquier categoría de IC, observando las normas científicas, éticas y de calidad más estrictas, con el fin de reforzar la capacidad de la Unión Europea para explorar los factores determinantes de enfermedades y desarrollar y optimizar el uso de estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento.

ECRIN cuenta actualmente con 9 países miembros (Alemania, Francia, España, Hungría, Irlanda, Italia, Noruega, Portugal y República Checa) y 3 países observadores (Eslovaquia, Polonia y Suiza).

Con sede en París, ECRIN trabaja con corresponsales europeos, uno en cada país, con las redes nacionales de IC, como SCReN en el caso de España, así como con numerosas organizaciones u organismos interesados europeos e internacionales que participan en la IC. Cada país miembro tiene un corresponsal de ECRIN (EuCo) que actúa como intermediario entre el promotor y los proveedores de servicios en diferentes países (es decir, las redes nacionales y Unidades de Ensayos Clínicos), asegurando una coordinación, comunicación, organización y apoyo durante todo el proceso de solicitud de financiación y durante el desarrollo de toda la IC.

Si un investigador independiente o una pequeña/mediana empresa en nuestro país quiere incorporar un proyecto a ECRIN, debe contactar con el corresponsal español para solicitar servicios a ECRIN, que valorará si se cumplen los requisitos indicados. Actualmente, SCReN, como participante en la Red europea, da apoyo a nivel nacional a 22 proyectos multicéntricos internacionales integrados en ECRIN.

Bibliografía

- 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.
- Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Memorias anuales de actividades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2015-2019). <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/memorias-anuales-de-actividades-de-la-aemps/?lang=en>
- <https://www.scren.es/>
- <https://ecrin.org/>
- <http://eu-isciii.es/infraestructuras-europeas-de-investigacion-en-biomedicina-en-espana/ecrin/>
- Decisión de Ejecución de la Comisión de 29 de noviembre de 2013 relativa a la creación de la Red de Infraestructuras Europeas de Investigación Clínica (ECRIN) como consorcio de infraestructuras de investigación europeas (ECRIN-ERIC).
- Estatutos de la Red de Infraestructuras Europeas de Investigación Clínica (ECRIN-ERIC). BOE núm. 271, de 9 de noviembre de 2018.

CAPÍTULO 2. NUEVAS TENDENCIAS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA

Dr. Ignacio Duran Martínez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marques de Valdecilla. IDIVAL. Santander.

1. INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico es sin duda una de las herramientas claves para el progreso en medicina en general y en oncología en particular. Los avances mas notables en el manejo de la enfermedad oncológica de los que hemos sido testigos en las ultimas décadas han venido de la mano de la ejecución de ensayos clínicos.

Un ejemplo paradigmático lo tenemos en una neoplasia tan común como el cáncer de mama. Esta enfermedad en sus estadios localizados hasta bien avanzado el siglo XX se venia manejando con un abordaje quirúrgico agresivo muy mutilante con una mastectomía radical y resección en bloque de musculatura pectoral y contenido axilar en base a la teoría del cirujano *William Halsted* que postulaba que una extirpación mas amplia cuando la enfermedad estaba localizada se asociaría a mejores resultados. Algunos grupos sin embargo comenzaron a cuestionar este manejo en la década de los años setenta y plantearon como alternativa un tratamiento local menos invasivo acompañado de otras estrategias terapéuticas complementarias. No obstante, era necesario demostrar fehacientemente que este cambio de paradigma era realmente eficaz antes de conseguir su aceptación por la comunidad científica. La respuesta estuvo en el ensayo clínico. De hecho, se llevaron a cabo dos grandes ensayos randomizados fase III que incluyeron a mas de 1700 pacientes con cáncer de mama localizado, liderados respectivamente por el profesor Umberto Veronesi del grupo italiano y por el profesor Bernard Fisher del grupo norteamericano. Estos dos ensayos compararon la cirugía mas agresiva "*Halstediana*" con mastectomía radical y extirpación de musculatura pectoral y axila frente a una cirugía mas conservadora consistente en una cuadrantectomía y vaciamiento axilar (resecar únicamente el cuadrante afecto de la glándula mamaria junto con la extirpación de ganglios axilares) y un tratamiento complementario de radioterapia y/o quimioterapia en función de la afectación o no de la axila. Los resultados de estos estudios vinieron a confirmar que un tratamiento mas conservador, menos mórbido, y con mucho menor impacto en la calidad de vida de las pacientes lograba resultados de supervivencia equivalentes. Estos dos ensayos clínicos llevaron a un autentico cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de mama localizado y cambiaron la vida de muchas pacientes con esta enfermedad.

Este ejemplo pone de manifiesto como el ensayo clínico es una herramienta imprescindible para el descubrimiento e implementación de nuevas terapias, representando la piedra angular de la medicina basada en la evidencia.

2. EL PROCESO DE DESARROLLOS DE NUEVOS FÁRMACOS: LA VISIÓN CLÁSICA

El ensayo clínico está intrínsecamente ligado a las diferentes fases clínicas de desarrollo de los fármacos o nuevas tecnologías en oncología. Una vez que un fármaco supera las etapas de desarrollo preclínico con los estudios *in vitro* e *in vivo* demostrando actividad antitumoral y seguridad en modelos animales, entra en lo que denominamos el desarrollo clínico. Tradicionalmente este proceso ha sido muy complejo, encorsetado, con alto requerimiento de recursos físicos y humanos y poco coste efectivo.

Se estima que de acuerdo con el modelo de desarrollo de nuevos fármacos que podemos denominar “tradicional”, se testan alrededor de unos 10.000 compuestos en las etapas preclínicas para que uno o dos alcancen el mercado y con un muy alto nivel de inversión. Tras 3-6 años de testado de posibles compuestos y desarrollo pre clínico *in vitro* e *in vivo*, de unos 10.000 compuestos testados, 250 llegan a la fase pre-clínica pura y de estos aproximadamente 10 alcanzan los requerimientos mínimos de eficacia y seguridad para poder realizar una solicitud formal a las autoridades regulatorias y dar el salto a la etapa de desarrollo clínico en humanos. Esta segunda etapa tradicionalmente ha supuesto unos 6-7 años incluyendo los estudios de toxicidad y seguridad (fases I) que requerirán de entre 20 a 100 pacientes, los estudios de eficacia en cohortes seleccionadas (fases 2) que van a precisar varios cientos de pacientes y los estudios de eficacia comparada (Fase III) que requieren de miles de pacientes y una gran cantidad de recursos humanos y físicos. Se estima que solo alrededor de un 10-20% de los fármacos que inician su desarrollo clínico llegarán a completar todo el desarrollo con éxito y podrán ser planteados a las autoridades sanitarias para su aprobación e incorporación a la terapéutica cotidiana.

No obstante, este modelo de desarrollo de nuevas moléculas está en constante desarrollo y hoy en día ya se plantean nuevas tendencias que pretenden simplificar procesos, acortar tiempos y reducir necesidad de recursos para que un fármaco pueda incorporarse a la práctica clínica en un tiempo razonable y con seguridad para el paciente. Los próximos apartados de este capítulo presentan los pilares sobre los que se sustentan las nuevas tendencias en desarrollo de nuevos fármacos en oncología y por tanto en ensayos clínicos y que representan el futuro cercano cuando no el presente.

3. MAYOR COMUNICACIÓN CLÍNICO-PRE-CLÍNICO

Uno de los nuevos puntos alrededor de los cuales gira el “nuevo desarrollo de fármacos” es una comunicación más fluida entre el clínico y el investigador. Esa comunicación debe producirse no solo en la fase temprana del desarrollo de un fármaco sino también durante la implementación clínica del mismo. Un ejemplo es el desarrollo de fármacos dirigidos a tumores con fusiones en NTRK. La observación de resistencias a un compuesto eficaz inicialmente en estos tumores como es el larotrectinib llevó al desarrollo de modelos animales a través de los denominados PDX (xenoinjertos derivados de pacientes o “patient derived xenografts”). A partir de muestras de pacientes recogidas en el momento de la progresión se construyeron PDX sobre los que se pudo determinar que la resistencia a este compuesto estaba predeterminada por alteraciones en otras vías colaterales a la propia diana como la vía de MAPK. Este flujo de información bi-direccional paciente-investigador-paciente es cada vez más común y está mejorando el desarrollo de nuevas moléculas y el mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia y sensibilidad.

4. NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR, INMUNE Y POR IMAGEN

En el día a día de los servicios de oncología médica cada vez están más implementadas distintas plataformas de caracterización molecular. El uso de técnicas como la secuenciación de nueva generación (NGS) se va convirtiendo progresivamente en determinaciones casi de rutina que van a ayudar a mejor caracterizar los tumores de nuestros pacientes y así dirigirlos a estudios concretos. Esto obviamente se ha trasladado ya al diseño de ensayos clínicos donde cada vez es más común que se diseñen estudios con cohortes predefinidas en función a determinadas características moleculares incluso en las etapas más precoces del desarrollo. Un ejemplo ha sido el desarrollo clínico de algunos inmunoterápicos cuyos estudios fase I se restringieron a tumores con unas determinadas características moleculares (p.ej. alta expresión de PD-L1). Parece claro que en el futuro cercano la integración de biomarcadores como firmas génicas, perfiles de expresión de proteínas o de RNA en el microambiente tumoral e incluso análisis de radiómica será una realidad para mejor seleccionar a pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento concreto.

5. NUEVOS DISEÑOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

Una de las principales novedades en investigación clínica es la introducción de diseños innovadores que no se habían contemplado en el desarrollo tradicional de nuevos fármacos.

1. Uno de estos nuevos conceptos consiste en lo que se denominan “estudios de intercepción”. La intercepción en cáncer se puede entender de dos modos:
 - a. Por una parte, se entiende como una intervención en un estadio temprano de la enfermedad para eliminar lo que se denomina “enfermedad residual molecular” y así evitar una recidiva. Esto aplicaría a estudios en el ámbito de la adyuvancia tras una cirugía de resección de un tumor. El aspecto novedoso actual es que disponemos en el momento presente de técnicas muy sensibles y específicas para detectar en sangre u otros fluidos corporales biomarcadores de la enfermedad cuya expresión es anterior a cualquier expresión radiológica de la misma. Estos estudios deben identificar grupos de pacientes que se beneficiarían de intervenciones adicionales tras una cirugía y esto pueden hacerlo a través de estudios de DNA tumoral circulante (ctDNA) en biopsia líquida. Es el caso de ensayos como el IMvigor 011 en tumores uroteliales operados que solo indica adyuvancia con Atezolizumab en aquellos pacientes con altos niveles de ctDNA tras la cirugía. Estos diseños por su propia naturaleza requieren seguimientos prolongados para poder observar eventos suficientes. Otro ejemplo es el estudio c-TRAK TN, en pacientes con cáncer de mama triple negativo que tras cirugía son sometidas a controles trimestrales ciegos para detectar ctDNA, en el caso de detectarse un resultado positivo las pacientes se randomizan a observación o Pembrolizumab.
 - b. Otra manera muy innovadora de considerar los estudios de intercepción es mediante el empleo de perfiles de metilación a gran escala (genome-wide epigenetic profiling) que analizan múltiples metilaciones en el DNA que son cáncer específicas en biopsias líquidas de personas sanas. La intención de estos estudios es centrarse en la detección temprana del cáncer incluso antes de que

se manifieste macroscópicamente y podamos objetivarlo por pruebas de cribado molecular ultrasensibles. Esto está dando lugar al desarrollo potencial de una nueva generación de estudios de diagnóstico precoz del cáncer.

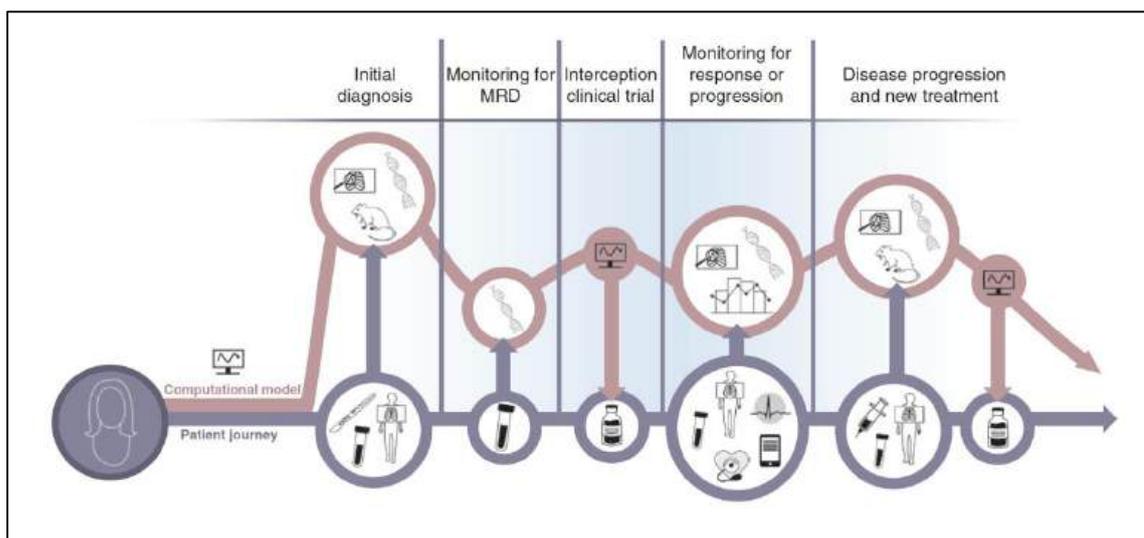
2. Otro concepto novedoso y ya implementado en la actual situación del desarrollo de nuevos fármacos es el de los estudios “flexibles” o “sin costuras” del inglés “*seamless*”. Esencialmente se trata de diseños adaptativos donde se combinan dos o más fases y donde las decisiones sobre cómo adaptar el estudio se van tomando a medida que este progresa y en función de análisis interinos. Esto implica por ejemplo la posibilidad de añadir ramas de tratamiento extra para comparar distintas dosis, formulaciones o estadios específicos de la enfermedad. Las diferentes cohortes pueden incrementarse o cerrarse en función de los resultados obtenidos. Un ejemplo de este tipo de diseños lo tenemos en el estudio KEYNOTE-001 que se diseñó como un fase I con una única cohorte y que luego fue adaptándose en base a resultados intermedios y añadiendo múltiples cohortes de expansión con un plan de análisis estadístico preciso y que terminó por enrolar 1235 pacientes y sin duda generando datos muy relevantes en melanoma y en cáncer de pulmón.
3. Otro concepto que está incorporándose de manera reciente al diseño de ensayos es el de estudios “agnósticos para tumor”. Estos se fundamentan en desarrollar fármacos en base a características moleculares/genéticas concretas (p.ej presencia de fusiones de genes, carga mutacional, etc...) más que en base a su histología o al órgano del que se derivan. Esto ha generado un cambio de paradigma en la aprobación de fármacos por las autoridades sanitarias. Hay varios ejemplos recientes, pero quizá los dos más representativos corresponden a la aprobación de un inmunoterápico como el Pembrolizumab para tumores que tengan errores en el mecanismo de reparación de lesiones en el DNA denominado “*miss match repair*” independientemente de la histología o localización en base a un estudio pan tumor que demostró la capacidad predictiva de esta alteración. Otro ejemplo es la aprobación del inhibidor tirosina quinasa larotrectinib para tumores con fusiones en TRK con independencia de su caracterización histológica.
4. Este concepto enlaza con una estrategia que ha venido desarrollándose en la última década bajo la denominación de estudios BASKET [o cesta] y estudios UMBRELLA [o paraguas]. Los primeros representan un diseño donde a partir de una alteración molecular concreta (la cesta) entran todo tipo de tumores. Los segundos son estudios donde en un único tipo de tumor (el paraguas) se da cobertura a distintos sub-estudios en base a características moleculares diferenciadoras.
5. Recientemente se ha implementado una metodología para el desarrollo de nuevos fármacos que se denomina diseño de grupos paralelos o estudios de plataforma. En este caso se comparan dos o más ramas experimentales frente a una rama control en el mismo tipo de tumor. Este diseño reduce el tamaño muestral total pues no hay que ir generando ramas control para cada rama experimental. Un ejemplo de este tipo de diseño que ha resultado pivotal en las recientes incorporaciones a la terapéutica del cáncer de próstata es el estudio STAMPEDE (**S**ystemic **T**herapy in **A**dvanced or **M**etastatic **P**rostate Cancer **E**valuation of **D**rug **E**fficacy). Un gran ensayo que está

testando nuevas herramientas terapéuticas en esta enfermedad. Desde su inicio en 2005 ha testado múltiples opciones de tratamiento para el cáncer de próstata manteniendo una rama control común a todos y añadiendo ramas experimentales. Mas de 10.000 pacientes han sido incluidos en este estudio y la lectura de algunos de sus análisis comparativos han soportado la aprobación e indicación de diferentes fármacos en este tumor.

6. Otra aproximación novedosa al diseño de estudios en fases precoces es la generación de ensayos fase I con las denominadas cohortes de expansión. Estos diseños se fundamentan en que una vez alcanzada la dosis segura en un estudio fase I se generan cohortes extras bien por subtipo molecular, bien en combinación con otro fármaco o en monoterapia. En este contexto cuando los datos de eficacia son muy solidos en un subgrupo concreto, esto puede dar lugar a la consideración de la aprobación por las autoridades regulatorias. Un ejemplo cercano es la aprobación del fármaco crizotinib para pacientes con cáncer de pulmón y alteraciones en ROS1 en base a una cohorte de expansión de 50 pacientes de un estudio fase I que objetivo que esta población molecular concreta tenia un beneficio muy marcado a este tratamiento con unas respuestas por encima del 70%.
7. Por ultimo, un factor adicional a tener en cuenta en los nuevos ensayos clínicos es la perspectiva del paciente [los denominados PROs (*patient reported outcomes*)]. La incorporación de la visión del paciente puede proporcionar una información vital relativa a la carga de síntomas, la tolerancia a los tratamientos y el impacto de los tratamientos en la calidad de vida de los pacientes. Para que los PROs resulten efectivos deben ser recogidos a través de herramientas validadas y analizados correctamente.

6. EL FUTURO CERCANO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

El modelo hacia el que se tiende en investigación clínica propone un “*patient journey*” en paralelo con un modelo computacional donde se vayan integrando y analizando los datos mas relevantes derivados del análisis del paciente y de su tumor.



Esquema del futuro de los ensayos clínicos. [Figura adaptada de Spreafico A et al. Cancer Discov 2021;11:822–37]

Etapa del diagnóstico inicial

1. A partir de un tratamiento curativo [p. Ej una cirugía de un tumor localizado] la muestra de tumor del paciente es procesada en un laboratorio central para completar estudios multiómicos e inmunofenotípicos y se procede a estudio de línea germinal a partir de muestra sanguínea del paciente.
2. Se procede en paralelo a injerto del tumor en un PDX y se recoge sangre para análisis de ctDNA antes y después de la cirugía.

Monitorización de enfermedad molecular residual

En una etapa posterior se evalúa el ctDNA y si este se confirma se asume evidencia de enfermedad molecular residual y por ello se incluiría al paciente en un ESTUDIO DE INTERCEPCIÓN con un fármaco o una combinación de fármacos que se elegirían basados en los datos generados en el PDX elaborado a partir de tumor del paciente y test de sensibilidad de fármacos.

Monitorización de la respuesta o progresión

En el caso de que un paciente presente progresión se recogerán muestras biológicas de su tumor y se interrogaran a los modelos animales tratados con los mismos fármacos para tratar de desentrañar mecanismos de resistencia adquirida.

La idea es durante el seguimiento del estudio alternar visitas virtuales y en persona en función de la situación epidemiológica e insistir en la recogida de información relativa a la percepción del paciente (PRO). Esto se puede realizar a través de cuestionarios tradicionales, bien mediante aplicaciones diseñadas a tal efecto o en tiempo real mediante dispositivos (tipo reloj o similar) que recogen signos vitales, ritmo cardíaco, glucemia etc...

Una vez completado el ensayo los resultados generados son publicados y simultáneamente depositados en bases de datos internacionales y accesibles a la comunidad científica. Adicionalmente esta información entra en un sistema de inteligencia artificial para valorar como se compara este caso con otros similares que hayan sido incorporados en este sistema.

En síntesis, las nuevas tendencias de ensayos clínicos en oncología son múltiples pero podrían resumirse en varios mensajes claves:

1. El recorrido de un paciente o “*patient journey*” dentro de un ensayo clínico debe ser dinámico y adaptativo permitiéndonos anticipar resistencias e

identificar mecanismos de las mismas mediante una estrecha colaboración clínica-laboratorio.

2. Los datos clínicos y moleculares así como los PROs recogidos de cada paciente serán integrados en programas de inteligencia artificial para contribuir a un aprendizaje asistido.
3. La integración entre el laboratorio y la consulta clínica debe ser flexible y a la vez robusto para asegurar una correcta traslación y una adecuada correspondencia de tratamientos con las mejores dianas.

Bibliografía

1. The Future of Clinical Trial Design in Oncology. Spreafico A et al. *Cancer Discov* 2021;11:822–37
2. Cocco E, Schram AM, Kulick A, Misale S, Won HH, Yaeger R, et al. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation. *Nat Med* 2019;25:1422–7.
3. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21
4. Elizabeth H. Blackburn Cancer Interception . *Cancer Prev Res*; 4(6); 787–92. 2011;
5. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1388-1398.
6. Pazdur R. The seamless approach to drug development in oncology. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14:958–9.

CAPÍTULO 3. ENSAYOS CLÍNICOS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA. SITUACIÓN ACTUAL Y BARRERAS QUE DIFICULTAN EL ÉXITO DE LOS MISMOS.

Paula Iruzubieta. Facultativo especialista del Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. Cantabria.

María Teresa Arias. Facultativo especialista del Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. Cantabria.

Javier Crespo. Jefe de Servicio de Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. Cantabria.

Aspectos clave

1. La esteatosis hepática metabólica (EHmet) (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease -MAFLD- en inglés) es una enfermedad que afecta en torno al 25% de la población adulta del mundo occidental, presentando una enfermedad hepática avanzada cerca del 1-2% de la población total.
2. En la actualidad ningún fármaco está aprobado para el tratamiento de MAFLD a pesar de los numerosos ensayos clínicos pasados y presentes en esta patología.
3. El amplio espectro de afectación hepática y su variable historia natural, así como los múltiples factores que pueden influir en el curso clínico del paciente, dificultan enormemente la obtención de resultados sólidos en los ensayos clínicos, especialmente si no se tienen en consideración las variaciones interindividuales.
4. Dada la heterogeneidad de MAFLD y su carácter multisistémico, los ensayos clínicos de MAFLD realizados hasta ahora no son adecuados metodológicamente, destacando una inclusión de los pacientes basada en el resultado de una biopsia hepática, no exenta de errores de muestreo y variabilidad intra e interobservador, y unos objetivos primarios y secundarios orientados a la mejoría de la histología hepática.
5. Los desenlaces clínicos asociados a la afectación hepática que se evalúan en la mayoría de los ensayos de MAFLD (progresión a cirrosis, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y mortalidad) necesitan largos periodos de seguimiento para la obtención de conclusiones por lo que no son prácticos.
6. Las tasas de respuesta objetivadas en las ramas placebo de los ensayos clínicos de MAFLD son debidas principalmente al efecto Hawthorne y a un cumplimiento riguroso de las modificaciones del estilo de vida consecuencia del seguimiento más estrecho del paciente dentro de los ensayos.
7. Debido a la enorme variabilidad de pacientes y a las diferentes vías patogénicas implicadas en esta enfermedad (y por lo tanto, la multitud de dianas farmacológicas), se deben implantar diseños innovadores de los ensayos clínicos que permitan superar los desafíos inherentes a la investigación en la actualidad.

1. INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática metabólica (EHmet) (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease -MAFLD- en inglés) abarca un amplio espectro de afectación hepática donde la esteatosis es la lesión central. La terminología de esta enfermedad está en plena discusión y, aunque el nuevo término, MAFLD en inglés o EHmet en castellano no ha sido unánimemente aceptado, será el que utilizemos en esta revisión (1). MAFLD es actualmente la principal causa de hepatopatía crónica en el mundo occidental, estimándose una prevalencia en torno al 25% en la población general, de los cuales hasta un 20% de los casos corresponden a una esteatohepatitis (non-alcoholic fatty liver diseases -NASH-), con el consiguiente riesgo de desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC)(2). El crecimiento de MAFLD va paralelo a la creciente prevalencia mundial de diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico, y se estima que en 2030 los casos de MAFLD aumenten un 21% y los de NASH un 63%(3). Además, NASH está aumentando rápidamente como etiología causante de enfermedad hepática terminal y CHC, siendo actualmente la segunda causa más frecuente de indicación de trasplante hepático(4,5). Esto supone y supondrá un importantísimo impacto en salud con un gran gasto de atención médica. Por lo tanto, la búsqueda de terapias eficaces para el tratamiento de MAFLD es un extraordinario desafío para la medicina actual.

Esta enfermedad engloba un amplio espectro de lesiones hepáticas cuyo denominador común es la presencia de un acúmulo de grasa en el hígado, conocido como esteatosis. Su espectro patológico va desde la esteatosis simple hasta la cirrosis hepática, transitando por estadios intermedios de esteatohepatitis en este proceso (6). La figura 1 muestra un esquema de la historia natural de esta enfermedad hepática. MAFLD está fuertemente asociada con la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipidemia, y muchos factores pueden influir en el inicio y la progresión de MAFLD, como la exposición ambiental, el estilo de vida, la susceptibilidad genética, el estado metabólico y el microbioma. Esta complejidad contribuye a que actualmente no existan tratamientos farmacológicos aprobados para esta patología.

A pesar de más de una década de investigación exhaustiva centrada en MAFLD, actualmente no existe una terapia aprobada para esta patología hepática. La complejidad y heterogeneidad de MAFLD representan un impedimento importante para el descubrimiento de tratamientos farmacológicos altamente efectivos. Además, los ensayos clínicos no están controlados por predisposición genética individual o vías patogénicas o perfiles metabólicos. El reclutamiento de los ensayos en MAFLD se basa actualmente en la afectación histológica del hígado, pero muchas vías patológicas pueden conducir al mismo fenotipo histológico. Por lo tanto, los resultados derivados de los ensayos clínicos de MAFLD son subóptimos, lo que limita nuestra comprensión(7). El paso inicial para intentar cambiar esta visión simplista de MAFLD, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria, ha sido una actualización de su nomenclatura(1), pero todavía queda camino por recorrer. En este capítulo abordaremos los mecanismos generales y específicos que pueden conducir al fracaso de los ensayos clínicos en MAFLD (figura 2) y, a continuación, examinaremos algunas medidas que podrían mejorar la calidad de estos ensayos clínicos, incluyendo la estandarización de las definiciones de casos, el diseño de ensayos clínicos novedosos, las herramientas de ayuda a la interpretación de la biopsia hepática o la utilización de nuevos biomarcadores, para poder llegar a realizar ensayos de “medicina de precisión” en MAFLD .

2. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MAFLD

El gran impacto global de MAFLD, y de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que con gran frecuencia coexisten, requiere un cambio de paradigma de la atención especializada, dirigido hacia la identificación temprana y la estratificación del riesgo de las personas con MAFLD (8), intentando definir los subgrupos de alto riesgo de progresión. Dada la elevada prevalencia de MAFLD y de su impacto en salud pública, existe una necesidad urgente de definir terapias efectivas en el tratamiento de esta enfermedad y/o en la prevención de su progresión. En la actualidad, el desarrollo farmacológico frente al MAFLD combina efectos metabólicos beneficiosos con efectos antiinflamatorios y antifibróticos. Los fármacos en estudio pertenecen a diferentes y muy variados grupos farmacológicos como agonistas del receptor farnesoid X (*farnesoid X receptor* -FXR-), agonistas de receptores del proliferador activado de peroxisoma (peroxisome proliferator-activated receptors -PPARs-), inhibidores de receptores de diversas quimiocinas, agonistas de receptores de hormona tiroidea beta y análogos de hormonas enterohepáticas, incluidos el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), o inhibidores del del cotransportador sodio- glucosa tipo 2 (SGLT2), entre otros (9). Pero solo el ácido obeticólico, agonista de FXR, ha demostrado un beneficio significativo en los resultados provisionales de los ensayos en fase 3 y parece que será el primer fármaco que consiga una aprobación condicional para su uso como tratamiento frente al MAFLD (10).

Los estudios sobre intervenciones experimentales, los ensayos clínicos, constituyen una de las mejores herramientas, sino la mejor, para contestar a preguntas clínicas potencialmente relevantes. Y, entre éstas, el diseño de la investigación, las definiciones y evaluaciones de los criterios de valoración desempeñan un papel destacado en la configuración de los esfuerzos de descubrimiento, investigación (y posterior aprobación) de fármacos. Pero navegar en la selección del mejor diseño para contestar a una determinada pregunta, y conocer el potencial significado clínico de los hallazgos encontrados, es decir, su valor real para mejorar el diagnóstico o el tratamiento de los pacientes afectados de una determinada patología, muchas veces son una labor extremadamente compleja, cuando no difícilmente abordable. Y esta dificultad es especialmente manifiesta en la MAFLD. De hecho, varios fármacos han fracasado en demostrar eficacia en los pacientes con MAFLD por diferentes motivos. Selonsertib, un inhibidor selectivo de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis 1 (ASK1), no cumplió ni tuvo una tendencia en alcanzar el objetivo principal, revertir la fibrosis en pacientes MAFLD con fibrosis avanzada (F3-F4), de dos ensayos clínicos en fase 3 (11). Un caso similar sucedió con simtuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a lisil-oxidasa homólogo 2 (LOXL2), cuyos ensayos en MAFLD con fibrosis avanzada fueron interrumpidos por falta de eficacia en la disminución del grado de fibrosis y del gradiente de presión venosa hepática (12). Otros fármacos como la solitromicina, un potente antibiótico macrólido; RG-125 (AZD4076), un oligonucleótido anti-miR-103/107 con acción sensibilizadora de insulina en modelos animales; firsocostat (FIR), un sustrato de OATP altamente sensible que reduce la lipogénesis de novo hepática al inhibir las acetil-CoA carboxilasas (13); cilofexor, un agonista no esteroideo de FXR(14); elafibranor, un agonista dual de PPAR- α / δ (15); o JKB-121, un antagonista débil del receptor TLR4; han mostrado escasos beneficios en sus últimos ensayos clínicos en MAFLD, aunque alguno de ellos está todavía en evaluación.

La futilidad de un ensayo clínico en la MAFLD puede deberse a los mismos fenómenos que se reproducen en otras patologías o deberse a algunas peculiaridades de la propia enfermedad

hepática. Con respecto al primer punto, Ioannidis (16) describió a la perfección los mecanismos generales que explican el potencial fallo en los ensayos clínicos, y que pueden, también, aplicarse al MAFLD como describiremos a continuación. Además, la propia MAFLD, por su extraordinariamente larga historia natural, su compleja patogenia y las comorbilidades dismetabólicas asociadas, entre otros factores, dificultan también el éxito de los ensayos a pesar de la publicación de consensos que definen los criterios de valoración de los ensayos en esta patología (17,18).

3. FACTORES GENERALES ASOCIADOS AL FRACASO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MAFLD

3.1. Desconocimiento de la carga de enfermedad real

Un precepto inicial que deben cumplir los ensayos clínicos es que estén justificados. En una enfermedad de alta prevalencia como MAFLD sin un tratamiento adecuado, parece claro que está justificado el ensayo clínico para la búsqueda de algún fármaco potencialmente útil. Pero, al mismo tiempo, y dado que muchos pacientes con MAFLD no progresarán hacia formas más avanzadas de la enfermedad, corremos el riesgo de desperdiciar recursos en muchos de nuestros pacientes, hecho que solo evitaremos con una cuidadosa selección de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Este tipo de futilidad o “*disease mongering*” ya se ha demostrado en otras patologías (19). Además, las inferencias de las investigaciones deben ser aplicables a las circunstancias de la vida real, y este pragmatismo es realmente infrecuente en los ensayos sobre MAFLD. Dada la variabilidad de la enfermedad, es difícil captar pacientes que simulen el amplio espectro de la enfermedad en la vida real y, por lo tanto, dificulta el establecimiento de la causa en la eficacia de los tratamientos (20).

3.2. Prioridades de los pacientes no cubiertas

Aunque parece del más estricto sentido común, es necesario recordar que los ensayos clínicos se realizan para encontrar respuestas a preguntas que beneficien a los pacientes. Sin embargo, es raro encontrar ensayos clínicos sobre MAFLD (en realidad, sobre cualquier enfermedad) en los que los pacientes hayan participado en el diseño de los ensayos (21,22). Es obvio que en una enfermedad a largo plazo y que deteriora la calidad de vida, como es el MAFLD, el punto de vista del paciente es crítico. La investigación clínica útil debe estar alineada con las prioridades de los personas incluyendo objetivos relevantes para ellos.

3.3. Falta de confianza

La confianza en la investigación es clave para obtener éxito en la misma. En el caso que nos ocupa, una inclusión de pacientes dependiente de una técnica que no nos proporciona mucha confianza, una estratificación compleja de los mismos y unos objetivos “duros” muy difíciles de conseguir, erosionan la confianza. Y ésta, va ligada estrechamente al concepto de incertidumbre, una incertidumbre en la obtención de los resultados deseados, que es mayor cuando los esfuerzos de investigación requieren muchos años. A esto hay que asociar que las otras fuentes de evidencia, aparte de los ensayos clínicos, están aportando un conocimiento elevado a la historia natural de MAFLD pero muy escaso (y confuso) a las posibilidades terapéuticas de la misma.

4. FACTORES ESPECÍFICOS ASOCIADOS AL FRACASO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MAFLD

4.1. Problemas relacionados con aspectos clínicos del MAFLD

a) *Amplia variabilidad en la historia natural de la enfermedad*

La historia natural de la MAFLD es altamente dinámica, como lo demuestran estudios efectuados con biopsias pareadas en periodos de observación prolongados. La transición de esteatosis simple a esteatosis con inflamación y fibrosis, es altamente dinámica y bidireccional, y ni la frecuencia de oscilación ni la amplitud de la lesión consiguiente se han caracterizado por completo. Y aunque la mayoría de los pacientes exhiben sólo una progresión lenta, hasta el 20% de los pacientes pueden evolucionar rápidamente a formas avanzadas (23,24). La fibrosis es el principal determinante pronóstico en esta patología hepática, aunque también se considera a la esteatohepatitis como un marcador importante de la actividad de la enfermedad y un factor que impulsa la progresión de la fibrosis y los resultados clínicos (25). Sin embargo, varios estudios con biopsias hepáticas emparejadas han demostrado que la esteatosis simple tiene el potencial de desarrollar una enfermedad hepática progresiva (24). Los pacientes con MAFLD pueden fluctuar entre esteatosis simple y NASH en períodos de tiempo bastante cortos, y NASH puede progresar lenta o rápidamente hacia la fibrosis y la fibrosis puede incluso retroceder espontáneamente (24,26). Además, existe una creciente evidencia de que el CHC puede desarrollarse en un hígado graso en ausencia de cirrosis (27). Todo esto refleja un proceso patológico muy dinámico, en el que múltiples factores influyen en su curso evolutivo, incluidos la edad, el sexo, la dieta, la ingesta de alcohol, la predisposición genética, el estado metabólico y la microbiota (28). Así, el resultado final reflejará el equilibrio de estos diversos factores, interactuando cada uno con el otro y modificando las manifestaciones últimas y el curso clínico. A esto hay que añadir el carácter multisistémico de MAFLD. De hecho, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte entre los sujetos con MAFLD, seguida de diferentes tipos de cáncer y complicaciones relacionadas con el hígado (29). Esto contribuye aún más a la heterogeneidad de MAFLD.

b) *Influencia de las comorbilidades acompañantes*

Los pacientes con MAFLD a menudo tienen enfermedades extrahepáticas concomitantes como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, síndrome metabólico y ECVs. En muchos casos, estas comorbilidades influyen de forma notable en la propia enfermedad hepática (30), pero hay que tener en cuenta que la relación entre MAFLD y el síndrome metabólico es bidireccional, y que la MAFLD no es una mera manifestación de este síndrome sino un componente patogénico o precursor del desarrollo de comorbilidades metabólicas (31–33). Además, el tratamiento de la comorbilidad puede mejorar la afectación hepática en el MAFLD. En este sentido, varios fármacos antidiabéticos se han evaluado en pacientes MAFLD, demostrando una mejoría de la esteatosis, inflamación e incluso de la fibrosis (34–36). Pero los pacientes con diabetes pueden tener una respuesta más sólida y una respuesta al placebo menos pronunciada como se mostró con la pioglitazona (34,37). Por lo tanto, la presencia de comorbilidades como la DM2 y la toma de fármacos que mejoran el metabolismo glucídico y/o disminuyen el riesgo vascular se puede asociar a un mayor sesgo en la interpretación de un beneficio (o la ausencia del mismo) de un determinado fármaco en el tratamiento del MAFLD. Con frecuencia, no conocemos todas las comorbilidades de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, lo que impide una correcta interpretación de sus resultados y la realización de comparaciones entre ensayos clínicos.

c) Impacto del estilo de vida

El ejercicio y los hábitos alimentarios influyen en el desarrollo y progresión de MAFLD, y la intervención en el estilo de vida, que consiste en dieta y ejercicio, mejoran tanto la inflamación hepática como la fibrosis (38). Todos los pacientes incluidos en ensayos clínicos de MAFLD reciben consejos de estilo de vida saludable, incluyendo los pacientes en la rama placebo, por lo que no es raro observar respuestas histológicas, radiológicas y bioquímicas significativas en los pacientes bajo placebo. Pero ni el ejercicio ni los hábitos alimentarios se recogen de forma adecuada en los ensayos clínicos; en el mejor de los casos, se efectúan cuestionarios, lo que limita la utilidad de esta información, y dificulta la estratificación óptima. La respuesta al placebo debe tenerse en cuenta ya que puede confundir los resultados e interferir con el cálculo de tamaños de muestra y la definición de criterios de valoración del tratamiento.

d) Consumo de alcohol

Un factor potencialmente importante que no se aborda adecuadamente en el diseño de los ensayos clínicos actuales de MAFLD es el impacto de la cantidad, la duración y el patrón del consumo de alcohol, el cual puede repercutir en la progresión de la enfermedad hepática (39). El consumo de alcohol superior a 20-30 g al día para mujeres y hombres respectivamente, excluye a los sujetos de los ensayos clínicos. Sin embargo, estos umbrales arbitrarios se basan en niveles por encima de los cuales el riesgo de cirrosis es mayor y no se ha demostrado específicamente que modifiquen esta enfermedad. Por otro lado, con frecuencia, el consumo no es reconocido o es infraestimado puesto que la evaluación del consumo de alcohol se limita al cribado en el momento basal mediante cuestionarios, no se utilizan biomarcadores como el etilglucurónido o el fosfatidiletanol, ni pruebas psicológicas estandarizadas para evaluar dicho consumo. Una evaluación objetiva del consumo de alcohol es enormemente relevante ya que incluso pequeñas cantidades de consumo de alcohol pueden modificar el resultado de un tratamiento (40).

e) Biopsia hepática como gold estándar

Las biopsias hepáticas son fundamentales en la evaluación del MAFLD y son un elemento clave en los criterios de inclusión, factores de estratificación y criterios de valoración de los pacientes con MAFLD de la eficacia o no de un determinado tratamiento (41). La mayoría de los ensayos clínicos de MAFLD tienen como objetivo principal tratar la actividad inflamatoria hepática asociada al MAFLD, y por tanto consideran para el tratamiento a los pacientes con inflamación y balonización, características del NASH,, y una fibrosis al menos significativa (estadio \geq F2) (42). Pero la fiabilidad de la evaluación de las biopsias hepáticas por parte de los hepato-patólogos utilizando los criterios actualmente aceptados es subóptima lo que puede afectar a los resultados de los ensayos al clasificar erróneamente la inflamación y la fibrosis y atenuar los efectos aparentes del tratamiento. Un reciente trabajo que analiza este aspecto mostró unas concordancias kappas ponderadas de 0.609, 0.484, 0.328 y 0.517 para esteatosis, fibrosis, inflamación y balonización, respectivamente, entre 3 hepatopatólogos que evaluaron 678 biopsias de 339 pacientes con biopsias emparejadas aleatorizadas en el estudio EMMINENCE (43). Esto nos muestra que la falta de fiabilidad de los puntos finales y los criterios de inclusión pueden reducir drásticamente el poder del estudio (44). Otro argumento que incrementa la poca fiabilidad en esta técnica es que la diferenciación entre una fibrosis grado 1 y grado 2 es muy sutil y las interpretaciones discordantes son frecuentes, lo que permite que pacientes con una fibrosis sobreestimada se sometan a un tratamiento con riesgo de ser falsamente beneficioso al efectuar una segunda biopsia o, por el contrario, los pacientes

en los que se infraestime la fibrosis, no ser incluidos en un ensayo potencialmente beneficioso para el mismo. A esto hay que añadir el hecho de que, con la progresión de la enfermedad hepática, predominando la fibrosis, el resto de componentes histológicos que definen el NASH pueden disminuir (45). Esto se muestra claramente en un estudio pendiente de su publicación del grupo HEPAmet efectuado sobre más de 1800 biopsias de pacientes MAFLD, donde se observó que la prevalencia de NASH, definida por un índice de actividad superior a 4, era paradójicamente menor en los pacientes con una enfermedad hepática avanzada, particularmente en pacientes cirróticos. Todos estos hallazgos ponen en duda los criterios de selección actuales para los ensayos clínicos ya que muchos sujetos, que se podrían beneficiar de un tratamiento experimental, podrían ser excluidos de los ensayos clínicos debido a la ausencia de un solo componente que define al NASH (46).

4.2. Aspectos relacionados con la investigación básica

a) Etiopatogenia multifactorial

EMAFLD es una enfermedad compleja que resulta de la interacción entre factores ambientales y susceptibilidad genética junto con múltiples factores modificadores de riesgo independientes, como el síndrome metabólico y el microbioma. Los factores que promueven el desarrollo de esteatosis y los que desencadenan las respuestas inflamatorias hepáticas y fibrogénesis pueden actuar de forma paralela o secuencial y con diferentes jerarquías a lo largo de la evolución de la enfermedad (47). Actualmente, la teoría patogénica de MAFLD más ampliamente aceptada es la conocida como de “impactos múltiples paralelos”, que postula que múltiples noxas inciden sobre el hígado de manera paralela y sinérgica causando la inflamación y daño hepatocelular (48). La esteatosis hepática puede resultar de la disfunción de múltiples vías que regulan la entrada, síntesis, oxidación y excreción de lípidos. La acumulación de lípidos, especialmente ácidos grasos libres, causa efectos perjudiciales en los hepatocitos, incluido el estrés oxidativo, la inducción del estrés del retículo endoplásmico y la posterior expresión de citocinas proinflamatorias. Además, los ácidos grasos pueden activar directamente vías de señalización inflamatoria, estimular la fosforilación el sustrato del receptor de insulina inactivándolo y actuar como ligandos para receptores de inmunidad innata como los TLRs (Toll-like receptors) (49). Estos receptores y otras células de la inflamación pueden ser activadas también por productos derivados de la microbiota intestinal y del tejido adiposo, por lo que la inflamación puede preceder a la esteatosis, ya que los eventos inflamatorios pueden conducir a la acumulación de lípidos (48). Por tanto, los procesos inflamatorios pueden jugar un papel clave en la patogenia de las enfermedades del hígado graso, y las estrategias de tratamiento pueden necesitar enfoques antiinflamatorios para atacar esta enfermedad con éxito. La amplia variedad de factores endógenos y exógenos capaces de interactuar en un mismo individuo explica la amplia variabilidad individual en lo que respecta tanto a la historia natural como a la potencial respuesta terapéutica (50). Intentar homogenizar los pacientes sin tener en cuenta la/s vía/s patogénica/s predominante/s causante de su MAFLD y el mecanismo de acción del fármaco en estudio, puede conducir a un sesgo muy importante en los resultados, dificultando la identificación de los pacientes en los que un determinado fármaco si ha sido beneficioso.

b) Ausencia de modelos experimentales adecuados.

Los modelos preclínicos fiables y adecuados son imprescindibles para identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar nuevos fármacos. Un modelo ideal debiera mostrar un gran parecido con la enfermedad humana para evaluar eficazmente las respuestas a los fármacos.

Sin embargo, los hallazgos de los modelos animales de MAFLD no han podido reproducirse completamente en ensayos con pacientes. La mayor parte del trabajo mecanicista en MAFLD y NASH se ha desarrollado en modelos animales de ratones, por su facilidad en la manipulación, que dependen de la genética (ratón deficiente en leptina -ob/ob-, resistentes en leptina db/db-) o la manipulación dietética (dieta deficiente en metionina-colina -MCD-, dieta alta en grasas -HFD-) (51). Estos modelos difieren en gran medida del fenotipo de MAFLD humano y tienen mecanismos patogénicos distintos. La complejidad de la patogenia de MAFLD, hace que los modelos solo se aproximen parcialmente a la enfermedad humana. De hecho, algunos ensayos clínicos muy recientes, no han logrado transferir resultados del modelo murino al humano; algunas de las razones que pueden explicar esta ausencia de traslación son: la alta heterogeneidad de la muestra de pacientes incluidas en los ensayos, las grandes diferencias transcriptómicas entre ratones y hombres durante la progresión de MAFLD, la cepa murina utilizada o, el excesivo control de los experimentos, que limitan la similitud con la vida real (52,53).

Para eludir problemas de traslación de modelos animales relacionados a las diferencias de especies, los modelos humanos in vitro y ex vivo han evolucionado en los últimos años para abordar con más precisión la respuesta de los fármacos en humanos. Los dispositivos de cultivo de células hepáticas convencionales bidimensionales y tridimensionales (2D / 3D) son robustos y de bajo costo, pero su aplicación es limitada, ya que a menudo no logran mantener la viabilidad de las células durante períodos prolongados (no más de 2-3 días) sin perder su función. Además, recapitular la intrincada microestructura del tejido hepático es casi imposible utilizando modelos tradicionales en 2D y 3D. En la última década, se han desarrollado plataformas in vitro más avanzadas, como los sistemas de cultivo celular de microfluidos (Liver-on-a-Chip), para estudiar los procesos biológicos complejos. Entre sus principales ventajas está la capacidad de manipular el microambiente celular controlando parámetros espacio-temporales como las interacciones célula-célula y célula-matriz, factores de estrés y excreción de metabolitos (54). Sin embargo, no son un modelo de órgano completo, ya que a menudo contienen sólo un par de tipos de células y carecen de la complejidad in vivo. Importantes aspectos patológicos de la enfermedad, como el reclutamiento de células inmunes circulantes o el impacto de señales extrahepáticas, son difíciles de reflejar en esos modelos, y los efectos de las drogas en otros órganos no se pueden evaluar. Además, pocos modelos incluyen comorbilidades como aterosclerosis, resistencia a la insulina u obesidad que moldean aún más la compleja etiología de la MAFLD humana.

4.3. Aspectos relacionados con el diseño de los ensayos clínicos

a) Inadecuada estratificación de los pacientes.

Una estratificación precisa en los ensayos clínicos de MAFLD, en particular con respecto a la distribución de las características basales, es clave para asegurar la inclusión de pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento en estudio y/o pueden mejorar la historia natural, puesto que la presencia de una comorbilidad relacionada con MAFLD podría influir en las tasas de respuesta según el mecanismo de acción del fármaco (7).

Anteriormente hemos mencionado que la presencia de DM2 puede influir en la tasa de respuesta. Ensayos clínicos con pioglitazona y liraglutida, ambos antidiabéticos, han mostrado una mejoría mayor de la histología hepática en sujetos con DM2 que sin ella (34,36,55). También la obesidad puede influir en la respuesta al tratamiento, como mostró el ensayo FLINT donde los pacientes con IMC > 35 presentaron una mejor respuesta al ácido obeticoólico que aquellos con un IMC menor (56).

En relación al peso, éste puede tener otras connotaciones. No hay que olvidar que MAFLD se puede presentar en sujetos con normopeso. Estos pacientes representan cerca del 15% de todos los pacientes con MAFLD, y aunque tienen un mejor perfil metabólico e histológico en comparación con los pacientes obesos, su historia natural puede tener un peor resultado y una progresión acelerada de la enfermedad hepática (57,58). Se cree que estos pacientes presentan una entidad fisiopatológica distinta de las de los pacientes obesos, que se extiende más allá de las simples diferencias en el IMC. De hecho, en estos pacientes con normopeso se han detectado distintos perfiles metabólicos y de microbiota intestinal en comparación con pacientes obesos. Además, se ha observado una mayor prevalencia de polimorfismos de riesgo en estos pacientes MAFLD delgados (59,60). Esto refleja la importancia de los estudios de expresión génica y metabólica, los cuales pueden distinguir diferentes subtipos de enfermedades dentro de MAFLD que podrían incluso insinuar diferentes vías patogénicas (61). Por otro lado, el sexo también ha demostrado su influencia en la enfermedad hepática. Las mujeres parecen tener un riesgo menor de CHC y su mortalidad por cirrosis es menos que en los hombres. Parece razonable que se desarrollen y tengan en cuenta diferentes biomarcadores por sexo e informar específicamente los resultados finales de los ensayos clínicos en mujeres (62).

En cuanto a los ensayos clínicos de pacientes MAFLD con cirrosis, los resultados clínicos evaluados en relación con el hígado incluyen muerte, trasplante hepático, descompensación (ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática) y CHC. Por lo tanto, es necesario substratificar a los pacientes con cirrosis compensada en función de su riesgo de descompensación, en concreto, según la presencia de hipertensión portal (gradiente de presión venosa hepática -GPVH- ≥ 6 mmHg) (17). Un GPVH ≥ 10 mmHg es un predictor clave de descompensación de la cirrosis, y Cada aumento de 1 mmHg en el GPVH por encima de 10 mmHg se asocia con un aumento del 11% en el riesgo de descompensación hepática (63). Sin embargo, los resultados del primer ensayo de tratamiento en la cirrosis de NASH sugirieron que esto puede no ser tan fiable en el contexto de NASH, ya que algunos pacientes tenían complicaciones de hipertensión portal con GPVH de menos de 10 mmHg (64). Una puntuación MELD (Model for End-stage Liver Disease) mayor a 10 también puede emplearse para identificar a aquellos con mayor riesgo de descompensación, pero, al igual que para el GPVH, este valor de corte puede ser menos fiable en la cirrosis por NASH (12).

b) Objetivos primarios difíciles de alcanzar

También existen desafíos directamente relacionados con la evaluación de la eficacia de los medicamentos. La selección de un objetivo apropiado y la duración del tratamiento son esenciales para evaluar la eficacia de un fármaco en los ensayos clínicos (65). El objetivo final del tratamiento del MAFLD es revertir, detener o retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir el impacto clínico resultante de la progresión de la enfermedad, es decir, prevenir la progresión a la cirrosis y, en el caso de que esta se produzca, evitar o retrasar la aparición de complicaciones de la cirrosis y reducir la necesidad de un trasplante de hígado. En definitiva, mejorar la supervivencia de causa hepática (figura 3). Los ensayos clínicos que utilicen objetivos como mortalidad de causa hepática, disminución del desarrollo de descompensación o disminución de la necesidad de trasplante, serán evidentemente, los que mayor evidencia aporten. Pero la necesidad de una muestra ingente de pacientes y de una exposición muy prolongada a un fármaco experimental, hacen complejo el desarrollo de este tipo de ensayo, tanto desde un punto de vista ético como económico. Por estos motivos, se han definido diferentes marcadores intermedios o subrogados, tanto analíticos como de

imagen e histológicos. Básicamente, se ha llegado a un acuerdo en el uso de marcadores no invasivos para los ensayos en fase 2a, evaluando efectos metabólicos antiinflamatorios y/o antifibróticos en función del mecanismo de acción del fármaco en estudio; e invasivos (histológicos) en los ensayos en fase 2b y 3, puesto que los criterios de valoración histológicos todavía se consideran los mejores predictores del resultado clínico (66). Este marco regulatorio, que cuenta con el consenso de la academia y la industria, presenta como principal ventaja, la obtención de resultados en un periodo de tiempo relativamente corto. La valoración de la biopsia hepática se basa en un análisis semi-cuantitativo de la esteatosis, la balonización hepatocitaria, la inflamación lobulillar y la fibrosis. Los criterios histológicos de respuesta son: resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis hepática y/o mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis, para los pacientes sin cirrosis; y mejoría en al menos un grado la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis, para los pacientes con cirrosis. Por lo tanto, una mejora leve en la fibrosis se considera un resultado aceptable. Obviamente, los pacientes que pueden progresar a la cirrosis son los que experimentan un aumento en el grado de fibrosis, no aquellos con una reducción, por lo que es dudoso que una mejora de la fibrosis sea un sustituto válido de la progresión a la cirrosis. Además, la mejoría de la fibrosis, en un estadio, es variable, como nos muestra la variabilidad de la respuesta en el grupo de placebo, de un 14% a un 44%, en los tres estudios más grandes de fase 2 (36,56,67). Un estándar más riguroso, como una mejora en la fibrosis en al menos dos estadios, aumentaría la especificidad y minimizaría la imprevisibilidad de la respuesta al placebo. Sin embargo, si se implementa, es probable que una proporción menor de los sujetos alcance el objetivo primario, por lo que se debería aumentar el tamaño de la muestra y la duración del ensayo (17). Por desgracia, incluso la disminución de 1 punto en la fibrosis es prácticamente inviable en tratamientos de un año o menos de duración. En este sentido, si se hubiera evaluado la eficacia antiviral de los agentes antivirales directos frente al VHC (o al VHB) en función de la mejoría de la fibrosis 6 meses después de finalizado el tratamiento, los fármacos que han revolucionado la hepatología tal y como la conocíamos antes del 2014, no hubieran sido aprobados. Del mismo modo, estos criterios de valoración explican por qué fármacos que han pasado con solvencia la fase 2, no alcanzan resultados relevantes en la fase 3. Alcanzar estos objetivos histológicos es una tarea compleja para muchos fármacos debido a que, en general, el mecanismo de acción es único. Para evitar parcialmente este problema, los consorcios internacionales LITMUS (Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis) y NIMBLE (Non-Invasive Biomarkers of Metabolic Liver Disease) se han unido para definir el mejor conjunto de biomarcadores y validarlos en consecuencia.

Otros problemas derivados de los objetivos planteados en los ensayos clínicos de pacientes MAFLD en estadio precirrótico es que incluyen una disminución en la actividad de la enfermedad que no está claramente definida. En los pacientes con cirrosis compensada, dado que la biología de la descompensación clínica no se comprende completamente, se desconoce si la disminución de la inflamación y no de la fibrosis se asocia a una menor incidencia de descompensación, por lo que sería posible que la disminución de la actividad inflamatoria y no de la fibrosis pudiera ser un objetivo en estos pacientes.

En cuanto a los objetivos extrahepáticos (enfermedad cardiovascular y malignidad extrahepática), los cuales modifican la historia natural y pueden influir en la actividad de MAFLD, son difíciles de evaluar tal como están diseñados actualmente los ensayos clínicos de MAFLD.

5. POTENCIALES MECANISMOS PARA SALVAR LAS BARRERAS A LA EFICACIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MAFLD

Como mencionamos anteriormente, a pesar de más de una década de investigación exhaustiva centrada en MAFLD, actualmente no existe una terapia aprobada para esta patología, consecuencia, en gran parte, a su complejidad y heterogeneidad. Ambas características no se tienen en cuenta en los diseños de los ensayos clínicos de MAFLD actuales. Ensayos donde la selección de los pacientes se basa puramente en el resultado histológico de una biopsia hepática que, aunque está considerada el “gold standard”, es imperfecta, y sin tener en cuenta comorbilidades, factores genéticos, estilo de vida o vías patogénicas predominantes responsables del MAFLD. Además, los objetivos principales establecidos, incluida la mejora de la fibrosis y / o la inflamación, son difíciles de alcanzar dado el corto período de tiempo de administración del fármaco del estudio y la naturaleza de la inflamación en la MAFLD que puede ser intermitente o con recaídas crónicas. A continuación, discutiremos algunas potenciales soluciones para intentar cambiar la visión simplista de MAFLD que presentan los ensayos clínicos actuales.

5.1. Evaluación integral de la afectación hepática

Para aumentar la fiabilidad de la biopsia hepática, aparte de obtener biopsias de calidad óptima (longitud mayor de 1 cm y con más de 10 espacios porta), sería necesario el uso de la cuantificación, que proporcionaría resultados más objetivos y reproducibles. La implementación de la inteligencia artificial nos puede ayudar en ello. Forlano R et al ha publicado recientemente el desarrollo de un sistema de cuantificación de la grasa, inflamación, balonización y fibrosis totalmente automatizado basada en el aprendizaje automático (machine-learning)(68). Esta cuantificación es clave para poder detectar cambios sutiles potencialmente asociados con el fármaco en estudio.

Además de herramientas de este tipo, es necesario un enfoque diagnóstico integral que logre evaluar la afectación de todo el volumen hepático. El uso combinado de marcadores séricos y de imagen, como la elastografía y la medición de la fracción grasa por resonancia magnética y la técnica DeMILLI, pueden ayudar a disminuir el número de errores en la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos y mejorar la evaluación de la respuesta al fármaco (69,70). Esta evaluación integral podría también evitar perder la oportunidad de una terapia útil en pacientes en riesgo de progresión (71,72).

5.2. Selección y estratificación adecuada de los pacientes

Uno de los principales objetivos de la estrategia de asignación al azar estratificada en los ensayos clínicos de MAFLD es reducir la influencia de algunos posibles factores de confusión que podrían afectar los resultados del estudio y complicar el análisis de la eficacia del fármaco experimental.

a) *Comorbilidades*: Tanto las comorbilidades metabólicas como las enfermedades cardiovasculares pueden influir tanto en la respuesta histológica al fármaco en estudio como en la respuesta clínica. Por este motivo, habría que definir con la máxima precisión la presencia de comorbilidades como la DM2, obesidad, hipertensión arterial y dislipemia, así como especificar la medicación concomitante, y considerar todos estos factores al efectuar la randomización. La proporción de pacientes con estas comorbilidades se debería mantener en

los ensayos en fase 2 y 3 de un mismo fármaco. Si somos capaces de estratificar adecuadamente tanto las comorbilidades metabólicas como su tratamiento, estaremos iniciando el camino hacia la medicina personalizada.

b) *Estilo de vida*: La modificación del estilo de vida ha demostrado un notabilísimo impacto en la historia natural de MAFLD. Una pérdida de peso, incluso discreta (del 5%), puede inducir una mejoría significativa de la histología hepática. Por este motivo, para una correcta evaluación de la respuesta al fármaco del ensayo, se deben impartir unas recomendaciones de cambios en el estilo de vida comunes (adaptadas a cada una de las regiones del mundo) antes del inicio del ensayo clínico, y monitorizar la dieta y la actividad física a lo largo del estudio en todos los pacientes, tanto en el brazo control como en los brazos de intervención (73). Sin embargo, hay discusión con respecto a los métodos que se pueden utilizar para caracterizar y cuantificar mejor las variables del estilo de vida. La diferente respuesta y adherencia a estas modificaciones del estilo de vida, es uno de los factores que se asocia a una mayor o menor posibilidad de mejora de la enfermedad no relacionada con los fármacos en investigación. Las modificaciones del estilo de vida a menudo no se logran o se mantienen durante períodos cortos de tiempo, y, aún más importante, no todos los pacientes con MAFLD responde a la pérdida de peso mejorando su enfermedad del hígado. Por este motivo, proponemos una “fase inicial” (lead-in-phase); es decir, una fase previa a la randomización que permita identificar a los pacientes con altas posibilidades de responder al placebo, permitiendo una evaluación más exacta de la respuesta al fármaco. Incluso podríamos estratificar a los pacientes en función de la respuesta a este lead-in phase. De esta forma, el cambio de comportamiento que el propio ensayo induce de forma subjetiva (efecto Hawthorne) y que refleja indirectamente el impacto del estilo de vida en las tasas de respuesta (no solo en el placebo sino también en el grupo de intervención), pudiera ser controlado.

c) *Consumo de alcohol*: La necesidad de evaluar la ingesta de alcohol con mayor precisión es una lección pendiente en los ensayos de MAFLD; de hecho, la escasa información se obtiene mediante cuestionarios como el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) siendo excepcional el uso de biomarcadores (74). Probablemente, una mejor evaluación del consumo de alcohol nos permitiría identificar y controlar un factor de confusión importante, que es especialmente relevante en ensayos de larga duración. Al menos, deberíamos considerar recopilar la edad de inicio del consumo de alcohol, patrones de consumo reciente, tipo de bebida alcohólica y frecuencia de consumo excesivo de alcohol (75).

d) *Factores genéticos y vías patogénicas predominantes*: La amplia variabilidad existente entre los pacientes con MAFLD nos sugiere la existencia de diferentes fenotipos dentro de esta enfermedad. Unos fenotipos que probablemente difieran en las vías moleculares predominantemente alteradas, lo que además de lugar a una historia natural diferente. La importancia de la clasificación de los pacientes con MAFLD en diferentes subtipos se refleja en varios estudios recientes basados en la metabolómica, donde los autores identificaron un perfil metabolómico en determinados pacientes MAFLD que probablemente se beneficiarían de un fármaco en concreto (61,76). Sin embargo, este enfoque también da como resultado un cierto número de pacientes no clasificados (nombrados como indeterminados), por lo que la integración potencial de otros datos ómicos, así como de los parámetros clínicos, puede mejorar este nuevo enfoque de subtipificación de los pacientes con MAFLD. Las observaciones de multiomics podrían identificar cómo los cambios genéticos, epigenéticos o

transcripcionales conducen a alteraciones metabólicas en enfermedades complejas, como MAFLD, de manera integral (77). Por lo tanto, se puede obtener un panorama completo de los principales impulsores de MAFLD y los determinantes de los resultados de los pacientes mediante la integración de datos clínicos y ómicos. Esto nos permitiría estratificar a los pacientes según su mecanismo patogénico predominante, e incluso seleccionar a los pacientes que creemos que se beneficiarán del tratamiento por su mecanismo de acción.

5.3. Objetivos factibles y de valor clínico

Normalmente, los ensayos de fase 2b en MAFLD exploran si los efectos biológicos observados en ensayos anteriores se traducen en una mejoría histológica hepática, mientras que los ensayos de fase 3 deben proporcionar una demostración completa y estadísticamente sólida del beneficio en términos de mejoría histológica y resultados clínicos a largo plazo (66). El periodo de tratamiento en los ensayos clínicos de MAFLD en estas fases generalmente está en torno a los 12-18 meses, con posibilidad de continuar varios años en el caso de algunos ensayos en fase 3 para evaluar los eventos clínicos. Con este periodo de menos de dos años resulta difícil alcanzar los objetivos histológicos primarios de resolución de la NASH y mejoría de la fibrosis. A esto hay que añadir, como mencionamos anteriormente, las limitaciones de la evaluación de la afectación hepática mediante la biopsia, y el problema de no medir directamente el deterioro.

La combinación de resultados histológicos con una mejoría de biomarcadores no invasivos podría solventar alguna de estas dificultades, aunque es aún necesaria la demostración del valor diagnóstico de estos biomarcadores. Para mejorar el valor clínico y disminuir la dureza de los objetivos histológicos primarios podemos realizar diversas medidas:

- a) Evaluación conjunta de los pacientes que mejoran y no empeoran la fibrosis, puesto que son los pacientes que experimentan un aumento de la fibrosis los que tienen riesgo de desarrollar cirrosis (66).
- b) Cuantificación de las áreas de colágeno mediante análisis de imágenes digitales, lo cual se ha correlacionado con el estadio de fibrosis y con la hipertensión portal (78,79). Esto proporcionaría información adicional sobre la potencia antifibrótica de un fármaco.
- c) Evaluación de la mejoría de la actividad de la enfermedad (la suma de la inflamación y la balonización), y no de su desaparición. Varios estudios indican que la necroinflamación es el principal factor de riesgo asociado con la progresión de la fibrosis, observándose también que la reducción de la actividad de la enfermedad se correlaciona positivamente con cambios en la fibrosis (25,80).
- d) Cuantificación de la grasa hepática por resonancia magnética (MRI-PDFF), lo cual tiene una fuerte correlación con la evaluación histológica semicuantitativa de la esteatosis, así como con los cambios a lo largo del tiempo (81). La reducción de la esteatosis nos indica una mejora metabólica.

No hay que olvidar la importancia del RCV en estos pacientes, por lo que es recomendable una meticulosa evaluación del impacto de la terapia en estudio sobre los factores de riesgo cardiometabólicos, considerando la mejoría de estos factores, al menos, dentro de los objetivos secundarios en los ensayos clínicos de MAFLD.

5.4. Diseños innovadores

Con frecuencia, un diseño clásico en los ensayos de MAFLD no representa la notable heterogeneidad de esta enfermedad, por lo que se han propuesto ensayos altamente innovadores entre los que destacan (82) (Figura 4):

- *Diseños de ensayos tipo paraguas*: Tienen como objetivo evaluar múltiples tratamientos dirigidos para una sola enfermedad (ej. MAFLD), según una estratificación previa basada en biomarcadores moleculares (83)(ej. patrón metabólico vs inflamatorio).
- *Ensayos canasta*: Incluyen diseños para evaluar una terapia específica para múltiples enfermedades que comparten anomalías genéticas similares. Por lo tanto, este enfoque se centra en probar un tratamiento contra un objetivo específico, independientemente de la enfermedad (84).
- *Diseño adaptativo*: Proporciona flexibilidad para que se puedan realizar adaptaciones planificadas de forma prospectiva en función de los primeros hallazgos. El ensayo adaptativo puede reducir el número de pacientes al permitir que los pacientes con resultados prometedores pasen a la siguiente fase, incrementado la “n” del ensayo y manteniendo la exposición a un seguimiento a largo plazo. Por el contrario, se podrían interrumpir los brazos con poca o ninguna eficacia. En un ensayo adaptativo, las últimas etapas podrían incluir a más pacientes diabéticos si el fármaco experimental mostrara eficacia solo en presencia de diabetes en el primer análisis intermedio. Este enfoque es particularmente relevante en los ensayos clínicos de MAFLD porque muchos pacientes no están dispuestos a someterse a múltiples biopsias de hígado. Además, no compromete la calidad de la evidencia necesaria para establecer la eficacia y seguridad de los agentes terapéuticos. Sin embargo, la estrategia adaptativa agrega una complejidad sustancial a la interpretación de los datos (85).
- *Ensayos descentralizados*: Los estudios combinarán modelos virtuales y tradicionales, con un grado creciente de descentralización hacia un modelo “sin sede física”. Estos ensayos descentralizados o virtuales aprovechan la tecnología digital para permitir que todos o algunos de los aspectos de un ensayo clínico se lleven a cabo desde el domicilio del paciente o en la consulta de un médico, en lugar de hacerlo en una sede central de prueba, como sería un gran hospital. Este tipo de ensayos puede influir de forma notable en una enfermedad en la que la modificación del estilo de vida puede resultar clave para la mejoría de algunos parámetros. La participación remota en la investigación tiene la ventaja de mejorar el alcance de la participación para una comunidad más amplia y procedente de entornos socioeconómicos muy variados, al tiempo que nos permite recabar pruebas más relevantes del mundo real para los ensayos clínicos. Este tipo de ensayos permitiría llegar a las poblaciones más desfavorecidas y menos representadas de todo el mundo, mejorando así la cantidad y la calidad de los datos disponibles para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos (86).

6. CONCLUSIONES

MAFLD es una enfermedad que afecta a cerca del 25% de la población adulta del mundo occidental, progresando a formas avanzadas de la enfermedad cerca del 1-2% de la población total. Actualmente no existe ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la misma. A pesar de los innumerables ensayos clínicos efectuados hasta la fecha, existen numerosas dificultades para un desarrollo exitoso de los mismos, motivado por la extraordinariamente variable historia natural de la enfermedad, la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y algunos problemas metodológicos, entre los que destacan la dificultad en la interpretación de la biopsia hepática, la ausencia de recomendaciones universales sobre estilo de vida, la recogida inadecuada de información acerca de las potenciales comorbilidades o el tipo de medicación concomitante y, finalmente, diseños de ensayos con una estratificación inadecuada y objetivos primarios no siempre adecuados. Abordar algunos de estos problemas debería conducir a resultados de ensayos más claros y acelerar el desarrollo de fármacos para MAFLD.

Bibliografía

1. Eslam M, Sanyal AJ, George J, an international consensus panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Feb 7 [cited 2020 Feb 23];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32044314>
2. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 12];158(7):1851–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061595/>
3. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 11];67(1):123–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Modeling+the+epidemic+of+nonalcoholic+fatty+liver+disease+demonstrates+an+exponential+increase+in+burden+of+disease>
4. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jun [cited 2016 Dec 27];59(6):2188–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375711>
5. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Apr 11];148(3):547–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461851>
6. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Jul 10];34(3):274–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623852>

7. Ampuero J, Romero-Gomez M. Stratification of patients in NASH clinical trials: A pitfall for trial success. *JHEP Reports* [Internet]. 2020 Oct [cited 2020 Oct 12];2(5):100148. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954243/>
8. Khneizer G, Rizvi S, Gawrieh S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Mellitus. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. Springer; 2021 [cited 2021 Apr 13]. p. 417–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424494/>
9. Rowe IA, Wai-Sun Wong V, Loomba R. Treatment candidacy for pharmacologic therapies for NASH. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Apr 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711479/>
10. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Dec 14 [cited 2021 Apr 13];394(10215):2184–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813633/>
11. Harrison SA, Wong VWS, Okanoue T, Bzowej N, Vuppalanchi R, Younes Z, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 13];73(1):26–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147362/>
12. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, et al. Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Apr 13];155(4):1140–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29990488/>
13. Lawitz EJ, Coste A, Poordad F, Alkhoury N, Loo N, McColgan BJ, et al. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor GS-0976 for 12 Weeks Reduces Hepatic De Novo Lipogenesis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Apr 13];16(12):1983-1991.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705265/>
14. Patel K, Harrison SA, Elkhshab M, Trotter JF, Herring R, Rojter SE, et al. Cilofexor, a Nonsteroidal FXR Agonist, in Patients With Noncirrhotic NASH: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Hepatology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 13];72(1):58–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115759/>
15. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Apr 13];150(5):1147-1159.e5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874076/>
16. Ioannidis JPA. Why Most Clinical Research Is Not Useful. *PLoS Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Apr 13];13(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27328301/>
17. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM. Report on the AASLD/EASL Joint Workshop

- on Clinical Trial Endpoints in NAFLD. *Hepatology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Apr 13];70(4):1424–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300231/>
18. Cheung A, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner DE, Schabel E, Rinella M, Harrison S, et al. Defining Improvement in Nonalcoholic Steatohepatitis for Treatment Trial Endpoints: Recommendations From the Liver Forum [Internet]. Vol. 70, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; 2019 [cited 2021 Apr 13]. p. 1841–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034092/>
 19. Moynihan R, Doran E, Henry D. Disease mongering is now part of the global health debate [Internet]. Vol. 5, *PLoS Medicine*. PLoS Med; 2008 [cited 2021 Apr 17]. p. 0684–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18507498/>
 20. Prasad V, Jorgenson J, Ioannidis JPA, Cifu A. Observational studies often make clinical practice recommendations: An empirical evaluation of authors' attitudes [Internet]. Vol. 66, *Journal of Clinical Epidemiology*. Elsevier USA; 2013 [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384591/>
 21. Mullins CD, Vandigo J, Zheng Z, Wicks P. Patient-centeredness in the design of clinical trials. *Value Heal* [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 17];17(4):471–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969009/>
 22. Selby J V., Lipstein SH. PCORI at 3 Years — Progress, Lessons, and Plans. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Feb 13 [cited 2021 Apr 17];370(7):592–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521104/>
 23. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2016 Apr 23];59(3):550–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665288>
 24. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* [Internet]. 2015 May [cited 2016 Apr 19];62(5):1148–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477264>
 25. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2016 Dec 26];13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356514006028>
 26. Han MAT, Altayar O, Hamdeh S, Takyar V, Rotman Y, Etzion O, et al. Rates of and Factors Associated With Placebo Response in Trials of Pharmacotherapies for Nonalcoholic Steatohepatitis: Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 17, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2019 [cited 2021 Feb 9]. p. 616-629.e26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29913275/>
 27. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Jan 1

- [cited 2021 Feb 9];14(1):124-131.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26196445/>
28. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2016 May 23 [cited 2021 Feb 9];11:451–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980160/>
 29. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017 May 1;65(5):1557–65.
 30. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García-Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Dec;48(11–12):1260–1270. Available from: <https://doi.org/10.1111/apt.15015>
 31. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-Alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017 Jun 1;66(6):1138–53.
 32. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome [Internet]. Vol. 47, *Digestive and Liver Disease*. Elsevier; 2015 [cited 2021 Apr 17]. p. 181–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739820/>
 33. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, Calleja JL, García-Monzón C, et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Aug 9];73(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147361/>
 34. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 May 6 [cited 2017 Mar 6];362(18):1675–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427778>
 35. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Apr 17];177(5):633–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241279/>
 36. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2016 Feb 13 [cited 2017 Mar 6];387(10019):679–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361500803X>
 37. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016 Sep 6 [cited 2017 Mar 6];165(5):305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322798>
 38. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B,

- Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 Feb 8];149(2):367-378.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865049>
39. Kwon HK, Greenson JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Feb 18];34(1):129–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.12230>
 40. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Apr 17];65(1):65–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532276/>
 41. Bedossa P. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Why liver biopsy is essential [Internet]. Vol. 38, *Liver International*. Blackwell Publishing Ltd; 2018 [cited 2021 Apr 17]. p. 64–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427497/>
 42. Rowe IA. Decision making for liver biopsy in NASH, not so FAST? [Internet]. Vol. 5, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Apr 17]. p. 332–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027859/>
 43. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhoury N, Sanyal A, Edwards C, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 17];73(6):1322–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610115/>
 44. Longerich T, Schirmacher P. Determining the reliability of liver biopsies in NASH clinical studies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 17];17(11):653–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887953/>
 45. Yoshioka Y, Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Taniai M, Tokushige K, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and burnt-out NASH. *J Gastroenterol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2021 Apr 17];39(12):1215–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15622489/>
 46. Nascimbeni F, Bedossa P, Fedchuk L, Pais R, Charlotte F, Lebray P, et al. Clinical validation of the FLIP algorithm and the SAF score in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 17];72(5):828–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862486/>
 47. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2018 Jan 24 [cited 2021 Apr 18];13:321–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29414249/>
 48. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2016 Jun 8];52(5):1836–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21038418>
 49. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathology and

- pathogenesis [Internet]. Vol. 5, Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. Annu Rev Pathol; 2010 [cited 2021 Feb 11]. p. 145–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20078219/>
50. Armandi A, Schattenberg JM. NAFLD between genes and environment: What drives fibrogenesis? [Internet]. Vol. 70, Gut. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759301/>
 51. Farrell G, Schattenberg JM, Leclercq I, Yeh MM, Goldin R, Teoh N, et al. Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Toward Optimization of Their Relevance to Human Nonalcoholic Steatohepatitis [Internet]. Vol. 69, Hepatology. John Wiley and Sons Inc.; 2019 [cited 2021 Apr 18]. p. 2241–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372785/>
 52. Teufel A, Itzel T, Erhart W, Brosch M, Wang XY, Kim YO, et al. Comparison of Gene Expression Patterns Between Mouse Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Tissues From Patients. Gastroenterology [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Apr 18];151(3):513-525.e0. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27318147/>
 53. Farrell GC, Mridha AR, Yeh MM, Arsov T, Van Rooyen DM, Brooling J, et al. Strain dependence of diet-induced NASH and liver fibrosis in obese mice is linked to diabetes and inflammatory phenotype. Liver Int [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 18];34(7):1084–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24107103/>
 54. Moradi E, Jalili-Firoozinezhad S, Solati-Hashjin M. Microfluidic organ-on-a-chip models of human liver tissue [Internet]. Vol. 116, Acta Biomaterialia. Acta Materialia Inc; 2020 [cited 2021 Apr 18]. p. 67–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890749/>
 55. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus a randomized trial. Ann Intern Med [Internet]. 2016 Sep 6 [cited 2021 Apr 17];165(5):305–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322798/>
 56. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2015 Mar 14 [cited 2021 Apr 18];385(9972):956–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427361/>
 57. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients [Internet]. Vol. 46, Alimentary Pharmacology and Therapeutics. Blackwell Publishing Ltd; 2017 [cited 2020 Feb 9]. p. 85–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28464369>
 58. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. Hepatol Commun [Internet]. 2018 Jan [cited 2021 Apr 18];2(1):48–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29404512/>
 59. Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, Pisano G, Russello M, Consonni D, et al. Liver and

- Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Apr 18];15(10):1604-1611.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554682/>
60. Chen F, Esmaili S, Rogers GB, Bugianesi E, Petta S, Marchesini G, et al. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation. *Hepatology* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Apr 18];71(4):1213–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31442319/>
 61. Alonso C, Fernández-Ramos D, Varela-Rey M, Martínez-Arranz I, Navasa N, Van Liempd SM, et al. Metabolomic Identification of Subtypes of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2017 Mar 5];152(6):1449-1461.e7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508517300720>
 62. Yuan L, Kardashian A, Sarkar M. NAFLD in Women: Unique Pathways, Biomarkers, and Therapeutic Opportunities. *Curr Hepatol Reports* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Apr 18];18(4):425–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32523869/>
 63. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 [cited 2021 Apr 18];133(2):481–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17681169/>
 64. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Feb 2];70(6):1913–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30993748>
 65. Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, Anstee QM, Bedossa P, Castera L, et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Apr 18];67(5):2001–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059456/>
 66. Ratziu V. A critical review of endpoints for non-cirrhotic NASH therapeutic trials [Internet]. Vol. 68, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2021 Apr 18]. p. 353–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223369/>
 67. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2021 Apr 18];384(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185364/>
 68. Forlano R, Mullish BH, Giannakeas N, Maurice JB, Angkathunyakul N, Lloyd J, et al. High-Throughput, Machine Learning–Based Quantification of Steatosis, Inflammation, Ballooning, and Fibrosis in Biopsies From Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 19];18(9):2081-2090.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887451/>
 69. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. Vol. 156, *Gastroenterology*.

- W.B. Saunders; 2019 [cited 2021 Apr 19]. p. 1264-1281.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660725/>
70. Gallego-Durán R, Cerro-Salido P, Gomez-Gonzalez E, Pareja MJ, Ampuero J, Rico MC, et al. Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Aug 12 [cited 2016 Dec 26];6:31421. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27514671>
 71. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world [Internet]. Vol. 70, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2021 Apr 19]. p. 151–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266282/>
 72. Younossi Z, Stepanova M, Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, et al. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: Adverse outcomes without treatment options. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Apr 19];69(6):1365–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144554/>
 73. Glass O, Filozof C, Nouredin M, Berner-Hansen M, Schabel E, Omokaro SO, et al. Standardisation of diet and exercise in clinical trials of NAFLD-NASH: Recommendations from the Liver Forum [Internet]. Vol. 73, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Apr 19]. p. 680–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353483/>
 74. Piano S, Marchioro L, Gola E, Rosi S, Morando F, Cavallin M, et al. Assessment of alcohol consumption in liver transplant candidates and recipients: The best combination of the tools available. *Liver Transplant* [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 19];20(7):815–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24692331/>
 75. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients with Alcoholic Hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia [Internet]. Vol. 150, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2016 [cited 2021 Apr 19]. p. 785–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921783/>
 76. Iruarrizaga-Lejarreta M, Varela-Rey M, Fernández-Ramos D, Martínez-Arranz I, Delgado TC, Simon J, et al. Role of aramchol in steatohepatitis and fibrosis in mice. *Hepatol Commun* [Internet]. 2017 Nov [cited 2021 Feb 13];1(9):911–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29159325/>
 77. Son JW, Shoaie S, Lee S. Systems Biology: A Multi-Omics Integration Approach to Metabolism and the Microbiome. *Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2021 Feb 13];35(3):507–14. Available from: [/pmc/articles/PMC7520591/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327520591/)
 78. Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, Manousou P, Grillo F, Leandro G, et al. Computer-assisted image analysis of liver collagen: Relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Apr 20];49(4):1236–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19133646/>
 79. Sethasine S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Quantitative histological-hemodynamic correlations in cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Apr 20];55(4):1146–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22109744/>

80. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2016 Dec 26];51(2):371–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827809002608>
81. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le T-A, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Feb 2];58(6):1930–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.26455>
82. Mandrekar SJ, Dahlberg SE, Simon R. Improving Clinical Trial Efficiency: Thinking outside the Box. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2015 May [cited 2020 Oct 12];(35):e141–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993165/>
83. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Oct 12];12:1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182068/>
84. Garralda E, Dienstmann R, Piris-Giménez A, Braña I, Rodon J, Tabernero J. New clinical trial designs in the era of precision medicine [Internet]. Vol. 13, *Molecular Oncology*. John Wiley and Sons Ltd.; 2019 [cited 2020 Oct 12]. p. 549–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30698321/>
85. Filozof C, Chow S-C, Dimick-Santos L, Chen Y-F, Williams RN, Goldstein BJ, et al. Clinical endpoints and adaptive clinical trials in precirrhotic nonalcoholic steatohepatitis: Facilitating development approaches for an emerging epidemic. *Hepatol Commun* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Oct 12];1(7):577–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29404480/>
86. Dorsey ER, Kluger B, Lipset CH. The New Normal in Clinical Trials: Decentralized Studies [Internet]. Vol. 88, *Annals of Neurology*. John Wiley and Sons Inc; 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 863–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869367/>

Figuras, texto

Figura 1. Historia natural de la enfermedad hepática por depósito de grasa o esteatosis hepática metabólica (EHmet) como se ha sugerido en el seno de un grupo español multidisciplinar. Como se puede apreciar, la morbi-mortalidad está relacionada no solo con el hígado sino también con la esfera cardiovascular y con el incremento de neoplasias.

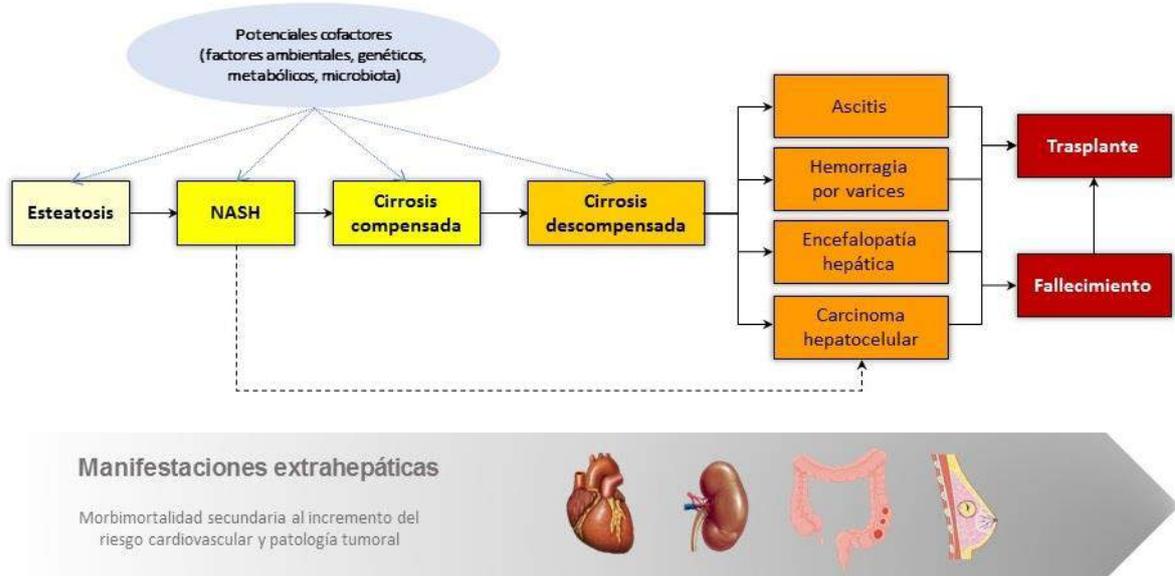


Figura 2. Mecanismos específicos que pueden conducir al fracaso de los ensayos clínicos en MAFLD



Figura 3. Diferentes objetivos y diferente calidad de los objetivos deseados en los ensayos frente a MAFLD que, al menos parcialmente, explican las grandes diferencias en los resultados obtenidos sobre poblaciones razonablemente homogéneas.

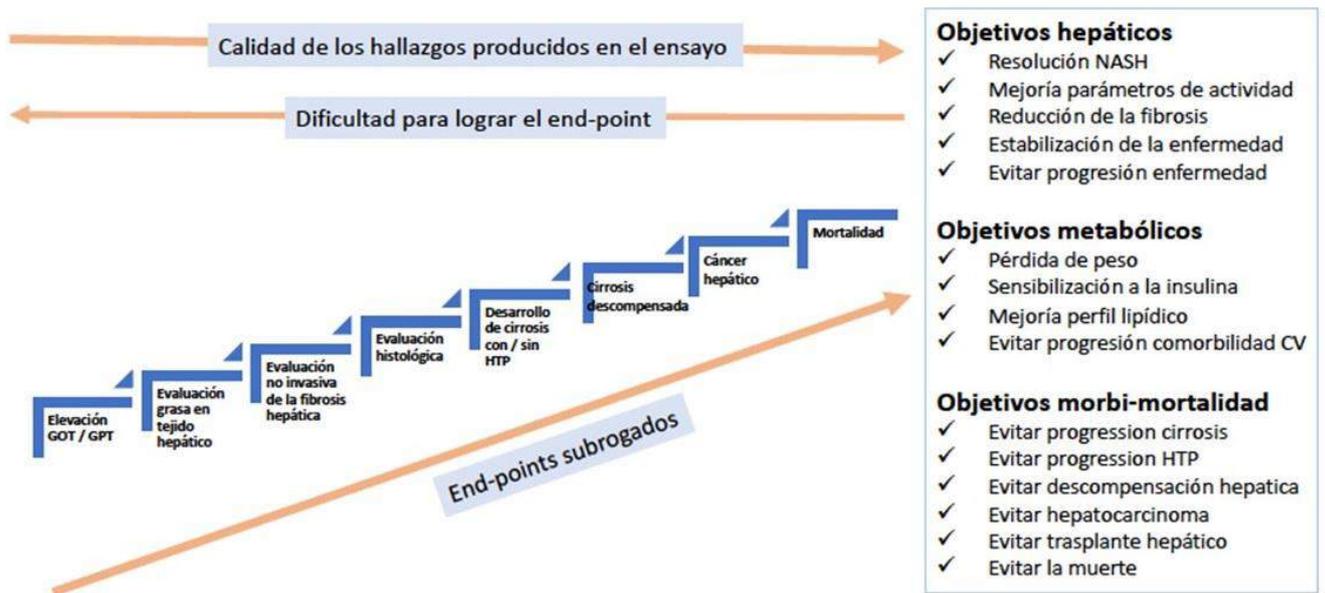
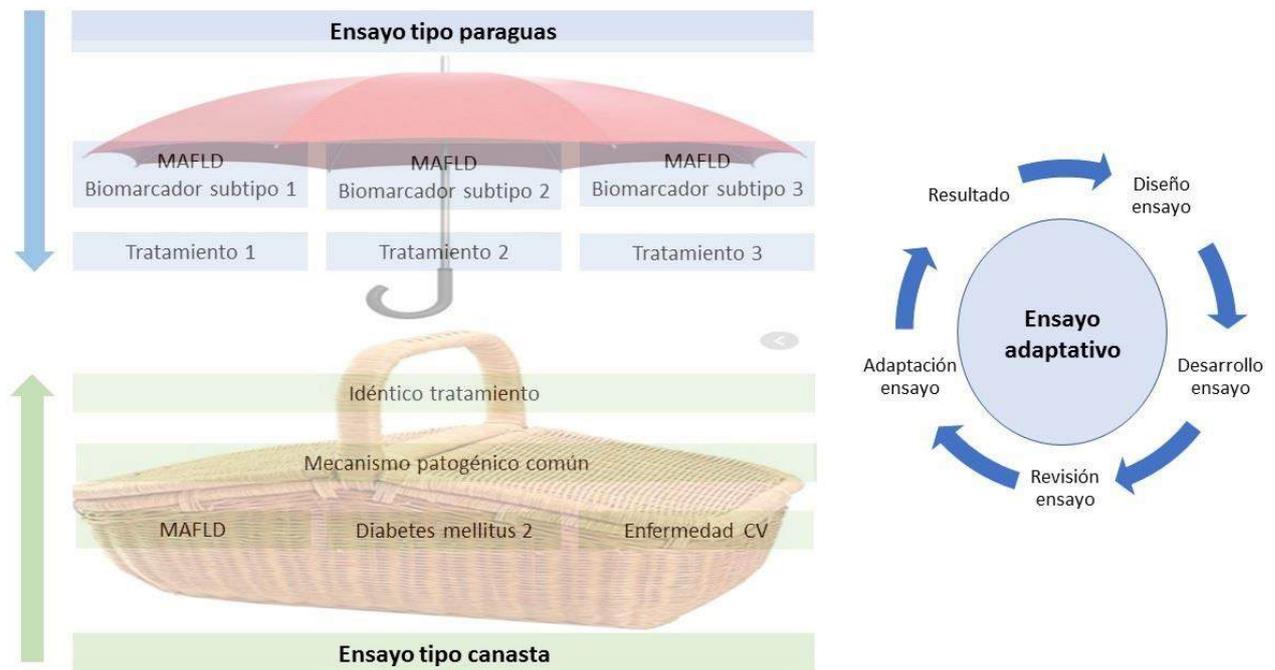


Figura 4. Algunos tipos de ensayos clínicos innovadores.



CAPÍTULO 4. ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN REUMATOLOGÍA

Javier Loricera García. Adjunto del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Santander

Miguel Ángel González-Gay Mantecón. Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Santander

Ricardo Blanco Alonso. Jefe de sección del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Santander

1. LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Si nos remontamos a la Grecia clásica muchos filósofos ya advirtieron la importancia de seguir un conjunto de directrices a la hora de llevar a cabo un experimento para evitar así el azar o la casualidad.

Los antecedentes de la ciencia experimental se encuentran en el *nominalismo*; esta teoría afirmaba que sólo podemos conocer aquello de lo que tengamos conocimiento intuitivo, directo, inmediato, y que las causas de los fenómenos naturales no podían ser deducidas si no era a partir de datos obtenidos intuitivamente. Así se llegó a la conclusión de que sólo podía haber ciencia sobre lo experimentable, lo constatable empíricamente.

Con el paso de los años se postularon reglas que dieron lugar al *método científico*, que puede definirse como una serie ordenada de procedimientos para producir conocimiento.

En los s. XVI y XVII, el padre del empirismo científico, *Francis Bacon*, dividió el método científico en 6 pasos:

1. Observación
2. Inducción
3. Hipótesis
4. Experimentación
5. Demostración o refutación
6. Tesis o teoría científica

En la misma época, *René Descartes*, considerado como el padre de la filosofía moderna, en su *Discurso del Método* pretendió buscar un debate interno en el seno de la efervescente actividad filosófica de la época sobre la necesidad de este método intentando proporcionar a las ciencias una metodología, un fundamento firme y unos cimientos sobre los que sostenerse.

El modelo general que hoy persiste es el MC-14 o lo que es lo mismo, el *Método Científico en 14 etapas*. Dichas etapas son las siguientes:

- Etapa 1: Observación curiosa
- Etapa 2: ¿Hay algún problema?
- Etapa 3: Objetivos y planificación
- Etapa 4: Búsqueda, exploración y recopilación de pruebas

- Etapa 5: Generación creativa y alternativas lógicas
- Etapa 6: Evaluación de las pruebas
- Etapa 7: Hipótesis
- Etapa 8: Experimentación, prueba y cuestionamiento de la hipótesis
- Etapa 9: Conclusiones
- Etapa 10: Refutación
- Etapa 11: Desarrollo de la teoría
- Etapa 12: Métodos creativos, lógicos y no lógicos y técnicos
- Etapa 13: Objetivos del método científico
- Etapa 14: Aptitudes y habilidades cognitivas

La *evidencia científica* es una medida para determinar cuánto de fiables son los resultados y, por ende, las conclusiones de las investigaciones clínicas. En este sentido, el *ensayo clínico* controlado y aleatorizado es el estudio que mayor evidencia científica genera.

2. ENSAYO CLÍNICO

Un *ensayo clínico* es un experimento en humanos en el que se comparan dos o más grupos de individuos, con características lo más homogéneas posibles, que reciben tratamientos o intervenciones diferentes, con el fin de objetivar si uno de los tratamientos o intervenciones es más o menos beneficioso que el otro.

El primer ensayo clínico se encuentra documentado en la *Sagrada Biblia*, concretamente en un pasaje del libro de Daniel: *Entonces Daniel dijo al inspector a quien el jefe del personal de palacio había confiado el cuidado de Daniel, Ananías, Misael y Azarías: - Por favor, haz con nosotros una prueba durante diez días: que nos den legumbres para comer y agua para beber. Después compara nuestro aspecto con el de los jóvenes que comen manjares de los que se sirven al rey, y trátanos según el resultado-. Él aceptó la propuesta y los puso a prueba durante diez días. Al cabo de diez días tenían mejor y más sano aspecto que todos los jóvenes alimentados con los manjares que se servían al rey (Dn 1, 11-15).*

El 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 y el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan en España los ensayos clínicos con medicamentos hacen un esfuerzo para definir el concepto de ensayo clínico, el cual puede definirse como toda investigación relativa a personas destinada a:

1. Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
2. Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
3. 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.

Se habla de ensayo clínico controlado cuando existe una comparación con un grupo control o testigo. Esto significa que los resultados de un grupo de pacientes que están recibiendo el tratamiento bajo investigación (grupo de tratamiento) se comparan con los de otro grupo de pacientes con características similares que no reciben el tratamiento en particular (grupo control). El ensayo clínico controlado “aleatorizado” incluye al menos dos grupos de voluntarios, enfermos o sanos, cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el médico responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación.

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados son considerados el paradigma de la medicina basada en la evidencia, al ser los diseños que más se aproximan a un experimento, por el control de las condiciones bajo estudio y porque pueden establecer relaciones causa-efecto si son ejecutados correctamente.

3.REUMATOLOGÍA. CONCEPTO Y EVOLUCIÓN

Las enfermedades reumatológicas incluyen el conjunto de patologías médicas que afectan al aparato locomotor y las enfermedades del tejido conectivo, así como las enfermedades metabólicas y degenerativas del hueso y las articulaciones.

La *Reumatología* es la especialidad que se ocupa del estudio de las enfermedades reumatológicas y de su tratamiento, y es una de las especialidades que ha experimentado un mayor desarrollo a partir de la segunda mitad del siglo XX. La sucesiva división de los tipos de artritis en entidades nosológicas diferentes, apoyado por estudios epidemiológicos que, progresivamente, fueron caracterizando cada una de las entidades como enfermedades distintas, así como el descubrimiento de nuevos marcadores de tipo inmune, como el factor reumatoide, los anticuerpos anticitrulina, las células LE, los anticuerpos antinucleares y extraíbles del núcleo, los anticuerpos anti-ADN, los anticuerpos anticitoplasma, los anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípidos, o de tipo genético como el HLA B27, supusieron un gran avance. Por supuesto, el desarrollo e implementación de nuevas técnicas de imagen, con la aparición, primero, de la tomografía computarizada y, posteriormente, de la resonancia magnética, en constante evolución, permitieron estudiar estructuras óseas, articulares y de partes blandas inaccesibles a la radiología convencional. Más recientemente, la tomografía por emisión de positrones, capaz de fusionar gammagrafía y tomografía computarizada, ha simplificado el diagnóstico de la vasculitis de vaso grande y de procesos inflamatorios de origen incierto.

Prácticamente desde sus inicios, la Reumatología es una especialidad de marcado carácter clínico, que demostró un gran interés en la medición de los resultados, logrando así un altísimo grado de sistematización, de la mano de la epidemiología clínica, en la evaluación de la actividad de la mayor parte de las enfermedades, cuya validez y utilidad ha quedado demostrada en numerosos ensayos clínicos y estudios de otra índole. Se han desarrollado índices de actividad y cronicidad, criterios de respuesta y cuestionarios de calidad de vida, de discapacidad, y específicos para casi todas las patologías. Este cuidado entramado de herramientas de medición y respuesta ha sido crucial en el crecimiento de una investigación de calidad.

Por supuesto, esta evolución ha venido acompañada de mejoras terapéuticas de la mano de un mejor uso del metotrexato y de los corticoides, la aparición a finales de los años noventa de la leflunomida y, especialmente, con la aparición de los primeros tratamientos biológicos, los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), que mejoraban el control de la artritis en pacientes refractarios al tratamiento convencional. Posteriormente, el número de dianas terapéuticas aumentó y, con ello, el desarrollo de alternativas ante el fracaso terapéutico.

Por otro lado, en todos los procesos inmunes, como por ejemplo el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis sistémica progresiva, el síndrome de Sjögren, las miopatías inflamatorias, las vasculitis o los síndromes de superposición, se ha conseguido un mejor control de las manifestaciones sistémicas, con remisiones más prolongadas y una reducción de la tasa de mortalidad.

También el manejo de las enfermedades óseas, fundamentalmente la osteoporosis, ha evolucionado de forma significativa en un área que carecía de tratamientos.

Actualmente, la artritis, las enfermedades sistémicas y la osteoporosis se tratan de la forma más precoz posible, se utilizan estrategias de control estrecho de la enfermedad y se sigue un tratamiento por objetivos, logrando obtener cifras de remisión o de muy baja actividad hasta hace poco insospechadas.

4. INVESTIGACIÓN EN REUMATOLOGÍA

Hace no más de 15 ó 20 años las opciones terapéuticas en el tratamiento de patologías como la artritis reumatoide (AR), las espondiloartritis o el LES eran muy limitadas. El avance del conocimiento de la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes ha favorecido el desarrollo de moléculas para actuar sobre los diferentes componentes que participan en el inicio y en la perpetuación de la respuesta autoinmune. Los blancos terapéuticos hacia los que se dirigen estos agentes incluyen líneas celulares (como las células B o las células T) o moléculas de activación en ellas; mediadores inflamatorios solubles como citocinas, quimiocinas, moléculas de la vía del complemento, enzimas e inmunoglobulinas; receptores de estos mediadores; y vías de señalización intracelulares. El TNF- α , la interleucina (IL)-1, la IL-6, el eje IL-23/IL-17, así como los linfocitos B y T, son las principales dianas a las que van dirigidos estos agentes.

En los últimos años las proteínas-quinasas han emergido como dianas terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades, lo que ha conducido al desarrollo de inhibidores que bloquean la actividad de estas proteínas. Las Janus kinasas (JAK) son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citocinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. La familia de las enzimas JAKs consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que actúan en parejas para fosforilar y activar los transductores de señales y los activadores de la transcripción (STATs). Esta fosforilación, a su vez, modula la expresión de los genes y de la función celular. JAK1 desempeña un papel muy importante en las señales de las citocinas inflamatorias. Por su parte, JAK2 es importante para la maduración de los hematíes y las señales de JAK3 desempeñan un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos.

En aras de la sencillez podemos dividir las moléculas que actualmente están siendo evaluadas en ensayos clínicos de enfermedades reumatológicas en dos grandes grupos: a) terapia biológica, y b) fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos dirigidos.

4.1. Terapia biológica

Desde la introducción hace ya dos décadas de la terapia biológica en las enfermedades inmunomediadas, estos fármacos se utilizan con asiduidad en la práctica reumatológica diaria. A la vez que se van consolidando nuevos conocimientos sobre los primeros biológicos comercializados, como los antagonistas del TNF- α , y cada vez existe más experiencia a largo plazo sobre su efectividad y seguridad, se van registrando nuevas moléculas de naturaleza biológica con distintas dianas terapéuticas que han demostrado su utilidad en las diferentes formas de artritis crónica: AR, artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA) y artritis idiopática juvenil (AIJ), pero también en otras entidades, como vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), la arteritis de células gigantes (ACG) o la polimialgia reumática (PmR).

Las dianas de estas terapias son citocinas, receptores de citocinas u otras moléculas expresadas en la superficie del sistema inmune y que desempeñan un papel relevante en su función.

Estos fármacos biológicos son proteínas de fusión o anticuerpos monoclonales, diseñados mediante técnicas complejas de ingeniería genética mediante cultivo celular. Entre los fármacos más utilizados se incluyen neutralizantes de varias citocinas: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-12, IL-23, activadores de los linfocitos B (BAFF o BLYS) e inhibidores de moléculas de superficie, como CD20, CD80/CD86 o RANK-L.

Entre las principales terapias biológicas que más se han estudiado en los últimos años se encuentran:

4.1.1. Tocilizumab y sarilumab

Tocilizumab y sarilumab son anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores de la IL-6. Ambos fármacos se unen específicamente a los receptores solubles y de membrana de esta IL, inhibiendo su señalización. IL-6 es una citocina proinflamatoria que está presente en elevadas concentraciones en el líquido y membrana sinovial de pacientes con AR y en la sangre y arterias temporales de pacientes con ACG y produce distintos efectos biológicos. Así, desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria de fase aguda, induce osteoclastogénesis, activación de linfocitos T y diferenciación de linfocitos B.

4.1.2. Sirukumab

Sirukumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la propia IL-6 que, si bien demostró su eficacia en la AR en diferentes poblaciones, no ha recibido la aprobación por las agencias reguladoras en el momento actual.

4.1.3. Secukinumab e ixekizumab

Son anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra la IL-17A. IL-17A es una de las siete isoformas de IL-17 y participa en la inmunidad innata y adaptativa. Es secretada por los linfocitos T Th17, así como por otras células como los neutrófilos y mastocitos, en respuesta a la acción de IL-23. Juega un papel importante en la defensa frente a patógenos extracelulares y estimula la síntesis de diversas citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Está indicado en psoriasis, APs, EA y espondiloartritis axial no radiográfica.

4.1.4. Risankizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la IL-23, sin unirse a la IL-12, inhibiendo su interacción con el complejo receptor IL-23. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

4.1.5. Abatacept

Abatacept es una proteína de fusión humana formada por el dominio extracelular del antígeno linfocitario CTL-4 y el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 (IgG1). Constituye un modulador selectivo de la coestimulación de los linfocitos T. Se une a las proteínas de membrana CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno y bloquea su interacción con la proteína CD28 de los linfocitos T, inhibiendo así su activación, evitando la proliferación de las células T y la secreción de diversas citocinas. Asimismo, también disminuye la actividad macrofágica y la capacidad migratoria de los monocitos.

4.1.6. Tanezumab

Anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento neurogénico. Se llevaron a cabo ensayos clínicos para evaluar su utilidad en el dolor de la osteoartritis de rodilla. A día de hoy no tiene aprobación.

4.1.7. Ofatumumab

Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humanizado que actúa sobre la molécula CD20, inhibiendo la activación de los linfocitos B. Se llevó a cabo un ensayo clínico para evaluar su eficacia en la AR, pero no logró la aprobación.

4.1.8. Epratuzumab

Epratuzumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1k dirigido contra el antígeno CD22 de los linfocitos B. No obtuvo los resultados esperados en los ensayos clínicos que se llevaron a cabo en pacientes con LES.

4.1.9. Otilimab

El otilimab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que neutraliza la función biológica del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

bloqueando la interacción del GM-CSF con su receptor presente en la superficie celular. Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos con esta molécula para evaluar su eficacia en AR.

4.2. Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos dirigidos

La identificación de un número importante de citocinas responsables, en gran medida, de la patogenia de muchas enfermedades reumáticas, el mejor conocimiento de su mecanismo de señalización intracelular y los buenos resultados de las terapias bloqueantes de kinasas intracelulares en Oncología, llevaron al desarrollo de pequeñas moléculas dirigidas contra kinasas intracelulares para el tratamiento de enfermedades reumatológicas. A diferencia de los FAME sintéticos tradicionales, se han desarrollado con un conocimiento claro de su mecanismo de acción y su diana terapéutica.

El conocimiento de los efectos intracelulares que siguen a la unión de las citocinas con sus receptores de membrana ha llevado a explorar la posibilidad de inhibir la señalización intracelular de los factores solubles relacionados con la inflamación. Las JAK están asociadas con receptores de citosinas tipo I y tipo II. Estas JAK activan a los factores de transcripción conocidos como transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) y las STAT transcriben una pléyade importante de genes relacionados con la inflamación en el núcleo celular. Como dijimos anteriormente, existen cuatro JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) que son fundamentales para que las citocinas puedan llevar a cabo su efecto.

Las JAK median señales de citocinas y de factores de crecimiento. Cuando los receptores se unen a sus ligandos, las JAK se homo o heterodimerizan y se fosforilan. Esta fosforilación provoca la activación de las JAK, dando lugar a la fosforilación de la porción intracelular del receptor y el reclutamiento de STAT y su activación por medio de la fosforilación. Los STAT activados forman a su vez homo o heterodímeros que se trasladan al núcleo y transcriben genes relacionados con la inflamación, proliferación y diferenciación celular.

Existen varios inhibidores de JAK que están siendo objeto de estudio en diferentes patologías reumatológicas:

4.2.1. Baricitinib

Baricitinib es una molécula pequeña con actividad inhibitoria potente y selectiva por JAK1 y JAK2. Inhibe la fosforilación de STAT1, STAT3 y STAT4 inducida por interferón alfa, IL-6, IL-12, IL-21 e IL-23. También inhibe la producción de IL-6, IL-15, IL-17, IL-21, IL-22, IL-27 e interferones tipo I y tipo II.

4.2.2. Tofacitinib

Pequeña molécula con actividad inhibitoria potente y selectiva por JAK1 y JAK3. Inicialmente, fue desarrollado como inhibidor de JAK3 para el tratamiento inmunosupresor en trasplantes de órganos. Los análisis posteriores demostraron que inhibía JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TYK2. Tofacitinib bloquea las citocinas que usan la cadena común como IL-2, IL-4, IL-15 e IL-21, así como la señalización vía interferón gamma, IL-6, IL-12 e IL-23, que inhibe la diferenciación Th1 y la polarización de células Th17 patogénicas, la diferenciación de células

B y la producción de anticuerpos, la presentación de antígenos por células dendríticas y la respuesta inmune innata.

4.2.3. *Upadacitinib*

Upadacitinib es una pequeña molécula con actividad inhibidora potente y selectiva por JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citocinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2. Inhibe la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6 y de STAT5 por IL-7.

4.2.4. *Filgotinib*

Pequeña molécula que inhibe preferentemente la JAK1 y, en menor medida, la JAK2, JAK3 y TYK2. Ha demostrado una inhibición preferente por la señalización mediada por JAK1/JAK3 posterior de los receptores de citocinas heterodiméricas para la IL-2, IL-4 e IL-5, mediada por JAK1/2 para la IL-6 y mediada por JAK1/TYK2 para interferones de tipo I, con una selectividad funcional frente a los receptores de citocinas que señalizan a través de pares de JAK2/TYK2.

El monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) es un segundo mensajero que regula la transcripción de genes de citosinas que participan en las respuestas inmunes. La activación de receptores de membrana unidos a proteína G induce cambios en la concentración de AMPC que actúa como segundo mensajero. Las cinasas intracelulares activadas por AMPC inhiben la expresión de TNF- α , IL-12, IL-23 e IL-17 y, por consiguiente, el AMPC modula las respuestas inflamatorias. Las concentraciones intracelulares de AMPC dependen del balance entre la actividad sintetizadora de las adenilciclasas y la actividad degradadora de las fosfodiesterasas (PDE).

La PDE4 se expresa de manera abundante en células del sistema inmune, como linfocitos T, células dendríticas, macrófagos y monocitos, así como en queratinocitos, células del músculo liso, sinoviocitos, condrocitos y células endoteliales.

4.2.5. *Apremilast*

Es un inhibidor selectivo oral de PDE4, elevando las concentraciones intracelulares de AMPC, con la activación de la proteína cinasa A, fosforila y activa la transcripción CREB/ATF-1, con aumento de la producción de la citosina antiinflamatoria IL-10, e inhibe la transcripción de NF- κ B, con disminución de la transcripción de citosinas proinflamatorias como TNF- α , IL-23 e IL-17. La inhibición de PDE4 aumenta la concentración intracelular de AMPC.

5. ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS SOBRE LAS QUE MÁS ENSAYOS CLÍNICOS SE HAN LLEVADO A CABO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

5.1. Artritis reumatoide

La AR se considera una enfermedad autoinmune, detectándose en la mayor parte de los pacientes una respuesta de autoanticuerpos que reconocen diversos autoantígenos no específicos de órganos. La generación inapropiada de células B autorreactivas es la alteración del sistema inmunitario más evidente.

La implicación de respuestas T anormales en la patogenia de la enfermedad tiene también una base muy sólida. Existen varios tipos de respuestas T, según su producción de citocinas, implicadas en diferentes formas de inflamación: Th1, Th2 y Th17. Tradicionalmente, se ha considerado que, en la AR, las células T implicadas serían Th1, o productoras de interferón gamma y, más recientemente, Th17, productoras de IL-17. Sin embargo, no existen pruebas concluyentes de la importancia de estas citosinas T en la inflamación reumatoide. Los ensayos clínicos con antagonistas de IL-12, IL-23 o IL-17 no demostraron los resultados esperados en el tratamiento de esta patología, lo que sugiere que el papel de los linfocitos T en esta enfermedad debe ser explicada a través de otros mecanismos.

La diana T con más éxito es el bloqueo de la coestimulación o segunda señal de activación T, mediada por receptores de membrana como CD28, que se activa por ligandos específicos (CD80/86), presentes en la membrana de las células presentadoras de antígeno y que, junto a la presentación del antígeno es necesaria para la activación del linfocito T. El bloqueo de esta señal mediante una molécula antagonista (CTLA4-Fc o *abatacept*), que interfiere con la unión de los ligandos al receptor CD28 ha demostrado ser una terapia eficaz en la AR.

Otro grupo importante de factores implicados en la artritis crónica son las citocinas producidas por macrófagos como la IL-1 β , TNF- α , y por otras células sinoviales, como los fibroblastos (IL-6). Se llevó a cabo un ensayo clínico con la molécula *RO7123520*, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la cadherina-11 (Cad-11), expresada selectivamente en los fibroblastos sinoviales de pacientes con AR. Sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados y la molécula no obtuvo la aprobación para el tratamiento de la AR. Otros antagonistas de citocinas macrofágicas proinflamatorias como el GM-CSF se encuentran actualmente en fase de estudio. El GM-CSF es una proteína que desempeña un papel fundamental en un amplio espectro de enfermedades inmunomediadas como la AR. El GM-CSF actúa en las células provocando inflamación, daño articular y dolor. En este sentido, los ensayos clínicos NCT04134728 y NCT03970837 pretenden evaluar la eficacia y seguridad del *otilimab* en pacientes con AR.

Moléculas como *baricitinib*, *tofacitinib*, *upadacitinib* o *filgotinib*, dirigidas sobre otras dianas, relacionadas con la transmisión de señales intracelulares, habitualmente, a través de la fosforilación de proteínas por enzimas quinasas han dado lugar a varios ensayos clínicos con resultados muy satisfactorios.

5.2. Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por el sistema inmune, que afecta al sistema musculoesquelético y a la piel. Los avances en genética e inmunología han dado lugar al desarrollo de terapias biológicas dirigidas contra citosinas proinflamatorias, como el TNF- α , IL-23 e IL-17, o de pequeñas moléculas que inhiben enzimas responsables del proceso inflamatorio crónico como la PDE4 o las JAK.

El eje de citocinas IL-23/IL-17 es de gran interés en las manifestaciones clínicas de las espondiloartritis en general. *Secukinumab* ha demostrado su eficacia en piel y en todas las manifestaciones musculoesqueléticas de la APs. *Ixekizumab* es otro anticuerpo monoclonal anti-IL-17A que también ha demostrado utilidad en las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas. *Risankizumab* es otro de los fármacos prometedores en el tratamiento de la APs.

Apremilast también ha demostrado utilidad en el tratamiento de esta patología.

Tofacitinib y, más recientemente, *filgotinib* son inhibidores de JAK y contribuyen a aumentar el arsenal terapéutico en pacientes con esta espondiloartritis. Asimismo, está previsto que en un breve espacio de tiempo comience un ensayo clínico con *deucravacitinib*, un inhibidor selectivo de la TYK2.

5.3. Espondiloartritis axial

Bajo este epígrafe se incluye la espondiloartritis axial no radiográfica y la espondilitis anquilosante.

Como hemos indicado anteriormente, el eje de citocinas IL-23/IL-17 es muy importante en la patogenia de las espondiloartritis. Por ello, un número importante de los ensayos clínicos centrados en estas patologías han tenido y tienen al *secukinumab* como objeto de estudio. Asimismo, *upadacitinib* es otro de los fármacos en los que se han depositado esperanzas para el tratamiento de la espondiloartritis axial.

5.4. Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad compleja y muy heterogénea en la que prácticamente cualquier órgano o sistema puede verse afectado. El LES es el resultado de una interacción multifactorial abigarrada entre diferentes factores que incluyen desencadenantes genéticos, epigenéticos, factores ambientales, hormonales e inmunorreguladores. La interacción entre las variables genéticas y ambientales pueden tener efectos sinérgicos o antagónicos a lo largo del tiempo. Los factores ambientales podrían provocar cambios epigenéticos que activan o desactivan genes, lo que podría dar lugar a una pérdida de tolerancia a autoantígenos ubicuos, generando así una expansión clonal de células B autorreactivas, que producen autoanticuerpos dañando los tejidos.

Aunque el LES es una patología eminentemente autoinmune, tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo participan en la iniciación y progresión de la enfermedad.

Muchos han sido los fenotipos aberrantes de las células T descritos en el LES. Las células T de estos pacientes tienen un fenotipo predominante Th1 y Th17 con disminución de las células T reguladoras (Treg). Las células B son fundamentales en la patogenia del LES y constituyen una de las dianas más apetecibles en el ensayo de moléculas para tratar esta enfermedad. Sin

embargo, el LES es una de las patologías reumatológicas en las que menos suerte ha habido a la hora de encontrar fármacos eficaces, hasta el punto que, a día de hoy, sólo dispone de un fármaco biológico aprobado para su tratamiento, el *belimumab*.

Se depositaron esperanzas en *epratuzumab*, pero no logró los resultados esperados. Actualmente, se está ensayando la *iberdomida*, que no es ni una terapia biológica ni un FAME sintético dirigido, sino un modificador de la ligasa Cereblon E3. También está previsto llevar a cabo un ensayo clínico con *nipocalimab*, un anticuerpo monoclonal IgG1 que actúa sobre el receptor Fc neonatal.

5.5. Arteritis de células gigantes

La ACG es una vasculitis que afecta a vasos de mediano y gran calibre, afectando de forma predominante a ramas craneales derivadas de la arteria carótida. En esta patología se han identificado dos linajes diferentes fundamentales de células T, los linfocitos Th1 y los linfocitos Th17. Ambos linajes intervienen en vías inmunes independientes mediadas por citocinas diferentes. Así, mientras que las células Th17 intervienen a través de la IL-17 en la modulación de células endoteliales, células del músculo liso vascular, fibroblastos y células estromales de la médula ósea, los linfocitos Th1 actúan sobre macrófagos, células citotóxicas y endoteliales, mediante la liberación de interferón gamma. Los macrófagos son los responsables de la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6 en la adventicia. *Tocilizumab* y *sarilumab* tienen ya aprobación en el tratamiento de esta entidad. Actualmente estamos participando en un ensayo clínico con el objetivo de evaluar la eficacia de *upadacitinib* en esta vasculitis.

5.6. Polimialgia reumática

La PmR es un trastorno inflamatorio caracterizado por dolor y rigidez de predominio nocturno-matutino que afecta a las cinturas escapular y pélvica y a la región cervical. Al igual que sucede en la ACG, la IL-1 y la IL-6 están también implicadas en la patogenia de la PmR. Un ensayo clínico con *sarilumab* está en activo en nuestro servicio.

5.7. Osteoartritis

La osteoartritis o artrosis es la patología musculoesquelética más frecuente. Es un trastorno que en muchas ocasiones tiene gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes, debido al dolor y la limitación funcional que ocasiona, conllevando mayor riesgo de comorbilidades y mortalidad. Si bien, tradicionalmente, la osteoartritis se ha asociado al envejecimiento, los avances en el conocimiento sobre sus mecanismos etiopatogénicos hacen que actualmente se considere como una enfermedad heterogénea en la que cualquier tejido de la articulación puede resultar afectado.

Una de las nuevas terapias que está demostrando buenos resultados en el control del dolor son los anticuerpos dirigidos a bloquear el factor de crecimiento neurogénico como *tanezumab* o *fulranumab*. Otro grupo de fármacos que tendrían su indicación, especialmente en pacientes en los que predomina el componente biomecánico o el asociado al envejecimiento, son los que van dirigidos a los factores de diferenciación celular Runx-1 para estimular la condrogénesis en las células mesenquimales situadas en la membrana sinovial y los factores de crecimiento, como FGF-18 y BMP-7. Los anticuerpos que bloquean la IL-1- α

como el canakinumab o los anticuerpos duales que bloquean la IL-1 α y β , son otro grupo de moléculas con elevadas expectativas para la osteoartritis de fenotipo inflamatorio.

La participación del servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en diferentes ensayos clínicos es muy activa. La TABLA que aparece al final de este capítulo resume los ensayos clínicos en los que hemos participado en los últimos diez años.

6.HACIA DÓNDE NOS MOVEMOS

No cabe duda que en los últimos 30 años la Reumatología ha experimentado un avance de considerables dimensiones.

Si echamos la vista atrás y damos un repaso a la historia, durante muchos años la aspirina junto con la rehabilitación constituyeron las únicas herramientas terapéuticas a las que podían aferrarse los pacientes con enfermedades reumatológicas. Cuando por los años 50 se descubrieron los corticoides fueron acogidos con gran entusiasmo tanto por los facultativos como por los pacientes, que experimentaban una rápida recuperación de sus dolencias musculoesqueléticas. Sin embargo, los efectos secundarios frecuentes, hacían necesaria la aparición de nuevos agentes terapéuticos. Posteriormente se descubrieron las sales de oro, la sulfasalazina, la hidroxicloroquina y el metotrexato. En los años 90 se incrementó mucho el conocimiento de las patologías reumatológicas, lo que nos hizo conscientes de la importancia del diagnóstico precoz y del tratamiento enérgico. Luego comenzó a desarrollarse la terapia biológica. Ahora estamos inmersos en la era de las pequeñas moléculas sintéticas dirigidas. El continuo avance en el conocimiento de la genética y la inmunología hace que cada vez sean más abundantes las dianas sobre las que poder actuar con el consiguiente desarrollo de nuevos fármacos. El futuro de la Reumatología, con el Big data, la genómica, proteómica y la terapia génica, será el campo de las nuevas generaciones de reumatólogos.

TABLA. Ensayos clínicos del servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en los últimos diez años.

Fármaco en investigación	Diana terapéutica	Fase de ensayo	Enfermedad	Referencia del ensayo
Tanezumab	Factor de crecimiento neurogénico	3	Osteoartritis de cadera y rodilla	NCT02709486
Fulranumab	Factor de crecimiento neurogénico	3	Osteoartritis de cadera o rodilla	NCT02289716
RO7123520	Cad-11	2	Artritis reumatoide	NCT03001219
Clazakizumab	IL-6	2	Artritis reumatoide	NCT01373151
Iberdomida	Cereblon E3-ligasa	2	Lupus eritematoso sistémico	NCT03161483

Epratuzumab	CD22	3	Lupus eritematoso sistémico	NCT01408576
Masitinib	Receptor c-Kit, receptor del PDGF y receptor de FGFR3	2b-3	Artritis reumatoide	NCT01410695
Ofatumumab	CD20	3	Artritis reumatoide	NCT00611455
Ofatumumab	CD20	3	Artritis reumatoide	NCT00603525
Vobarilizumab	Receptor de IL-6	2	Artritis reumatoide	NCT02287922
Vobarilizumab	Receptor de IL-6	2	Artritis reumatoide	NCT02518620
Abatacept	CD80/CD86	3	Artritis psoriásica	NCT01860976
Apremilast	PDE4	3	Artritis psoriásica	NCT01172938
Tocilizumab	Receptor de IL-6	3	Artritis reumatoide	NCT01214733
Tocilizumab	Receptor de IL-6	2	Artritis reumatoide	NCT00845832
Tocilizumab	Receptor de IL-6	3	Artritis reumatoide	NCT01007435
Tocilizumab	Receptor de IL-6	3	Artritis reumatoide	NCT01194414
Tocilizumab	Receptor de IL-6	3	Artritis reumatoide	NCT01772316
Tofacitinib	JAK1 y JAK3	3	Artritis reumatoide	NCT00960440
Tofacitinib	JAK1 y JAK3	3	Artritis reumatoide	NCT00413699
Tofacitinib	JAK1 y JAK3	3	Artritis psoriásica	NCT01877668
Tofacitinib	JAK1 y JAK3	2	Espondilitis anquilosante	NCT01786668
Tofacitinib	JAK1 y JAK3	3	Artritis psoriásica	NCT01877668
Tofacitinib	JAK1 y JAK3	3	Artritis psoriásica	NCT01882439
Tofacitinib	JAK1 y JAK3	3	Artritis psoriásica	NCT01976364
Tofacitinib	JAK1 y JAK3	4	Artritis reumatoide	NCT02092467
Infliximab	TNF	3	Artritis reumatoide	NCT01571219
Secukinumab	IL-17A	3	Artritis reumatoide	NCT01350804
Secukinumab	IL-17A	3	Espondilitis anquilosante	NCT01649375

Secukinumab	IL-17A	3	Artritis reumatoide	NCT01350804
Secukinumab	IL-17A	3	Espondilitis anquilosante	NCT02008916
Secukinumab	IL-17A	3	Artritis psoriásica	NCT01989468
Secukinumab	IL-17A	3	Espondilitis anquilosante	NCT02159053
Secukinumab	IL-17A	3	Espondiloartritis axial no radiográfica	NCT02696031
Secukinumab	IL-17A	3	Artritis psoriásica	NCT02721966
Secukinumab	IL-17A	3	Artritis psoriásica	NCT02745080
Secukinumab	IL-17A	3	Espondilitis anquilosante	NCT03259074
Baricitinib	JAK1 y JAK2	3	Artritis reumatoide	NCT01721044
Baricitinib	JAK1 y JAK2	3	Artritis reumatoide	NCT01710358
Baricitinib	JAK1 y JAK2	3	Artritis reumatoide	NCT01721057
Baricitinib	JAK1 y JAK2	3	Artritis reumatoide	NCT01885078
Sarilumab	Receptor de IL-6	3	Artritis reumatoide	NCT01768572
Sarilumab	Receptor de IL-6	3	Artritis reumatoide	NCT01146652
Sarilumab	Receptor de IL-6	3	Polimialgia reumática	NCT03600818
Sirukumab	IL-6	3	Artritis reumatoide	NCT01856309
Sirukumab	IL-6	3	Artritis reumatoide	NCT01856309
Ixekizumab	IL-17A	3	Espondilitis anquilosante	NCT01870284
Ixekizumab	IL-17A	3	Artritis psoriásica	NCT01695239
Ixekizumab	IL-17A	3	Artritis psoriásica	NCT02349295
Ixekizumab	IL-17A	3	Artritis psoriásica	NCT02584855
Upadacitinib	JAK1	3	Artritis reumatoide	NCT02706873
Upadacitinib	JAK1	3	Artritis reumatoide	NCT02629159
Upadacitinib	JAK1	3	Artritis reumatoide	NCT02706847
Upadacitinib	JAK1	2	Espondilitis anquilosante	NCT03178487

Upadacitinib	JAK1	2	Artritis reumatoide	NCT03823378
Upadacitinib	JAK1	2	Artritis reumatoide	NCT03823378
Upadacitinib	JAK1	3	Arteritis de células gigantes	NCT03725202
Upadacitinib	JAK1	3	Espondiloartritis axial	NCT04169373
Risankizumab	IL-23	3	Artritis psoriásica	NCT03671148
Filgotinib	JAK1	3	Artritis psoriásica	NCT04115748
Filgotinib	JAK1	3	Artritis psoriásica	NCT04115839
Otilimab	GM-CSF	3	Artritis reumatoide	NCT04134728
Otilimab	GM-CSF	3	Artritis reumatoide	NCT03970837

Bibliografía

- 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. Boletín Oficial del Estado, núm. 307, de 24 de diciembre de 2015, pp. 121923-121964. Recuperado de: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2015/12/04/1090>
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, núm. 33, de 7 de febrero de 2004, pp. 1-28. Recuperado de: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2004/02/06/223/con>
- Choy, EH., Kavanaugh, AF., Jones, SA. (2013). The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol*, 9: 154-163
- Balato, A., Scala, E., Balato, N., et al. (2017). Biologics that inhibit the Th17 pathway and related cytokines to treat inflammatory disorders. *Expert Opin Biol Ther*, 17 (11): 1363-1374
- Baker, KF., Isaacs, JD. (2018). Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*, 77 (2): 175-187
- Patterson, H., Nibbs, R., McInnes, I., Siebert, S. (2014). Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*, 176 (1): 1-10
- Conti, M., Beavo, J. (2007). Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem*, 76: 481-511
- Blanco, FJ., Ruiz-Romero, C. (2013). New targets for disease modifying osteoarthritis drugs: chondrogenesis and Runx 1. *Ann Rheum Dis*, 72 (5): 631-634

CAPÍTULO 5. ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN DEMENCIAS.

Pascual Sánchez-Juan. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Carmen Lage-Martínez. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Sara López-García. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

LAS DEMENCIAS SON EL PRINCIPAL RETO SOCIO-SANITARIO DE NUESTRAS SOCIEDADES

En un estudio realizado en 2015 se estimó que había 47 millones de personas padeciendo esta enfermedad. Debido al progresivo aumento de la expectativa de vida se espera que en 2050 esta cifra alcance los 131 millones. A día de hoy la demencia ya consume más recursos que la patología cardiovascular y oncológica juntas (1,2).

En España 650.000 personas tienen demencia y se diagnostican más de 100.000 nuevos casos al año. En mayores de 65 años constituye la causa de invalidez, dependencia y mortalidad más frecuente. Se cree que en nuestro país son más de 2 millones las personas que ven su vida trastornada por la enfermedad (3).

En 2012 la Organización Mundial de la Salud realizó un informe sobre las demencias, en el que describió a estas enfermedades como una creciente epidemia, y concluyó que deben ser consideradas como una prioridad de salud pública global (4).

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y mortal, que se caracteriza por el depósito en el cerebro de dos proteínas: tau y β -amiloide. La patología Alzheimer es la causa de más del 85% de los casos de demencia.

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es el principal reto médico pendiente

Sólo hay cuatro fármacos aprobados para su uso clínico en la enfermedad de Alzheimer. Todos ellos son tratamientos sintomáticos con efectos modestos que no cambian el curso de la enfermedad, si bien se ha demostrado que retrasan significativamente el deterioro funcional.

Hay dos familias de fármacos aprobados. Por un lado los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) que actúan aumentando la cantidad de acetilcolina disponible en las sinapsis. La acetilcolina es un neurotransmisor clave en los procesos de memoria y atención.

La segunda familia está compuesta por un único fármaco, la memantina, que es antagonista de los receptores NMDA de glutamato. El glutamato es un neurotransmisor muy importante en los procesos de aprendizaje y memoria, y aunque en los cerebros de los individuos con Alzheimer hay un déficit global de glutamato, las células dañadas pueden liberar demasiado

glutamato, lo que conduce a un aumento del calcio intraneuronal y excitotoxicidad crónica, que puede acelerar el daño celular. La memantina ayuda a evitar esta cadena destructiva de eventos al bloquear parcialmente los receptores de NMDA. Éste ha sido el último fármaco aprobado para su uso clínico en la enfermedad de Alzheimer y lo hizo hace 18 años.

Tratamientos que retrasen el inicio de la enfermedad de Alzheimer 5 años reducirían a la mitad la prevalencia de las demencias

Para hacer frente a la epidemia de las demencias es urgente contar con fármacos capaces de modificar el curso de la enfermedad. La modificación del proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer antes de la aparición de los primeros síntomas, es decir, la prevención secundaria, podría constituir la principal medida para disminuir el impacto de las demencias. De igual forma que tomamos fármacos para bajar el colesterol con la intención de prevenir patología cardiovascular, fármacos anti-Alzheimer administrados en individuos en riesgo podrían retrasar o incluso prevenir la enfermedad. Se estima que retrasando el inicio de la demencia 2 años conseguiríamos sustanciales beneficios de salud pública, económicos y sociales, y de ser capaces de hacerlo 5 años la prevalencia se reduciría a la mitad (5).

Hasta la fecha los ensayos clínicos para evaluar terapias potencialmente modificadoras del curso de la enfermedad de Alzheimer han fracasado.

La búsqueda de estos fármacos modificadores del curso de la EA se ha basado mayoritariamente en la hipótesis de la cascada del amiloide.

La cascada del amiloide

Glennner and Wong aislaron por primera vez el β -amiloide de vasos meníngeos en un paciente con Alzheimer. Posteriormente lo hicieron también en un sujeto con síndrome de Down. Ellos sugirieron que, si el β -amiloide provenía de un gen humano, cosa que en aquel momento no se sabía con certeza, éste debería localizarse en el cromosoma 21. Tres años más tarde el gen que codificaba la secuencia de aminoácidos del β -amiloide se clonó en el cromosoma 21. Formaba parte de un péptido mayor: la Proteína Precursora de Amiloide (APP). Seguidamente se descubrieron mutaciones en otros dos genes implicados en el procesamiento de APP: PS1 y PS2. Estos estudios son la base de la teoría de la cascada del amiloide, que hipotetiza que sería el acumulo del péptido β -amiloide, sobre todo su fragmento más amiloidogénico (A β 42), lo que daría pie al resto de fenómenos patogénicos, incluidos los acúmulos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada, que desembocarían en la muerte neuronal y el deterioro cognitivo. En esta teoría se basan los principales modelos celulares y animales con los que se han desarrollado buena parte de los fármacos para la enfermedad de Alzheimer.

La hipótesis de la cascada del amiloide no está exenta de críticas. La cantidad de amiloide depositada en el cerebro no se correlaciona bien con el grado de deterioro cognitivo que el paciente experimenta en la vida, mientras que con los depósitos de tau sí hay una buena correlación clínica. Además, es habitual encontrar placas difusas de amiloide en autopsias de sujetos, sobre todo ancianos, que no han mostrado clínica en vida. Otro punto débil de la hipótesis del amiloide sigue siendo el que no están claramente definidos cuáles son los mecanismos por los que A β 42 ejerce un papel neurotóxico sobre la función neuronal. Y, sobre

todo, el hecho de que las terapias antiamiloides (inmunes y farmacológicas) hasta la fecha han fracasado en mostrar eficacia clínica en ensayos Fase 3.

Como posibles explicaciones para el fracaso de estas terapias se ha barajado:

- 1) La teoría de la cascada del amiloide podría no ser correcta, y los depósitos de A β 42, que están presentes en los cerebros de los pacientes con demencia y en muchos ancianos sin síntomas aparentes, no jugarían un papel relevante en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer esporádica. Sin embargo, los nuevos estudios genéticos en casos esporádicos muestran que genes relacionados con la ruta del amiloide están inequívocamente asociados a la enfermedad de Alzheimer. Si bien, estos estudios señalan además otras rutas metabólicas que de forma independiente contribuirían a la enfermedad: tau, inflamación, endocitosis... (6)
- 2) Los ensayos clínicos quizá se han llevado a cabo demasiado tarde, es decir, en individuos ya con síntomas de la enfermedad. Algunas de las drogas ensayadas eliminan de forma muy eficaz las placas de amiloide del cerebro. Sin embargo, si se aplican en pacientes con demencia, cuando otros procesos patológicos desencadenados por la presencia de amiloide ya se han desarrollado y han producido una neurodegeneración difusa, eliminar los depósitos de amiloide resultaría ineficaz. Por lo tanto, sería crucial aplicar las terapias anti-amiloides antes de que todos los eventos “downstream” se pongan en marcha y den lugar a atrofia cerebral y deterioro clínico.

Estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer genética muestran que la patología Alzheimer comienza a desarrollarse en el cerebro hasta 20 años antes del inicio de los síntomas (7). Esto supone que potencialmente existe una amplia ventana temporal para tratar esta enfermedad en fase preclínica en la que sería más probable detener o ralentizar el proceso neurodegenerativo.

- 3) La inclusión de pacientes en los primeros ensayos clínicos se basaba fundamentalmente en evaluaciones clínicas y no biomarcadores objetivos (8). Con el tiempo se han incorporado biomarcadores como el PET-amiloides o PET-tau, de tal forma que actualmente prácticamente todos los ensayos precisan su realización para la inclusión de pacientes. Esto es especialmente importante si se plantean estudios en etapas tempranas o incluso presintomáticas de la EA. Para tratar pronto la enfermedad es fundamental entender mejor los estadios pre-sintomáticos y sintomáticos iniciales utilizando biomarcadores sensibles y específicos que hagan posible la estratificación de los sujetos asintomáticos según su riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro.

Aunque llevamos 18 años sin que se aprueben para uso clínico nuevos fármacos para la enfermedad de Alzheimer, hay expectativas favorables

En 2020 (ClinicalTrials.gov) había 121 moléculas en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Veintinueve agentes en fase 3, 65 agentes en 73 ensayos en fase 2 y 27 agentes en fase 1. Doce de los agentes que se están probando tienen como objetivo la mejora cognitiva y otros 12 están destinados a tratar problemas neuropsiquiátricos, de salud mental y conductuales. Hay 97 agentes en ensayos de modificación de la enfermedad. En

comparación con la cartera de proyectos de 2019, hay un aumento en el número de agentes modificadores de la enfermedad dirigidos a vías distintas de β -amiloide o tau. La revisión de los ensayos clínicos de los últimos 5 años muestra que hay un énfasis progresivo en objetivos diferentes a la vía amiloide, como la inflamación, la protección de las sinapsis y las neuronas, los factores vasculares, la neurogénesis y las intervenciones epigenéticas. Además, se ha producido un marcado crecimiento del reposicionamiento de fármacos (9).

Esta diversificación de las dianas terapéuticas se debe en buena medida al importante avance que se ha producido en los últimos años sobre el conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos de las enfermedades degenerativas, en buena medida de la mano de los grandes estudios genéticos promovidos por consorcios internacionales como IGAP a nivel mundial, EADB en Europa o DEGESCO en España.

Por último, recientemente se ha producido la prueba de concepto de que algunos fármacos anti-amiloide por fin serían capaces de retrasar el deterioro cognitivo debido a la enfermedad. Aunque los resultados son controvertidos y está pendiente de decisión por la FDA, existe la posibilidad de contar con la aprobación del primer fármaco anti-amiloide (Aducanumab, desarrollado por el laboratorio Biogen) en junio de 2021. Esto ha inyectado un moderado optimismo en el campo, y existe la confianza de que a medio plazo se dispondrá de tratamientos que, administrados de forma precoz, resultarán efectivos (10).

La prevención secundaria en la enfermedad de Alzheimer requiere identificar de forma precisa y escalable a los sujetos en riesgo de desarrollar en el futuro demencia.

Para llevar a cabo estrategias de prevención secundaria que nos permitan retardar la progresión a la demencia clínica, además de contar con fármacos efectivos para frenar el proceso neurodegenerativo, debemos ser capaces de predecir quién entre los individuos cognitivamente sanos desarrollará demencia y en qué plazo de tiempo. Aunque hoy en día contamos con varios biomarcadores (imagen, genéticos, bioquímicos) que, a nivel poblacional, tienen buen rendimiento pronóstico, estamos lejos de poder predecir la enfermedad a nivel individual de forma precisa. Esto probablemente requerirá la aplicación de las tecnologías existentes y el desarrollo de nuevos biomarcadores. La naturaleza multifactorial de la enfermedad indudablemente requerirá la incorporación de múltiples parámetros diagnósticos y el desarrollo de algoritmos que incorporen información multimodal. El objetivo sería identificar un conjunto relevante de índices pronósticos para que, cuando la intervención esté disponible, los individuos apropiados pueden ser seleccionados para probar su eficacia.

Por tanto, a día de hoy no sólo necesitamos avances en el campo de la terapéutica sino también en el diagnóstico en fases preclínicas de la enfermedad. Se precisan herramientas diagnósticas precisas y escalables que nos permitan ser capaces de realizar cribados poblacionales para detectar individuos en riesgo en los que poner en marcha planes de prevención secundaria con terapias modificadoras del curso de la enfermedad. Necesitamos además marcadores sensibles del curso de la enfermedad, tanto en fases sintomáticas como pre-sintomáticas, que nos ayuden a monitorizar con precisión la respuesta a tratamientos y que constituyan buenos "endpoints" para los ensayos clínicos.

LAS COHORTES PROSPECTIVAS SON CLAVE PARA EL DESARROLLO DE ESTRATEGIAS EFECTIVAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA

Las cohortes prospectivas enfocadas al estudio natural de la enfermedad de Alzheimer desde estadios presintomáticos son idóneas tanto para el estudio y validación de biomarcadores diagnósticos predictivos como para la realización de ensayos clínicos con terapias modificadoras del curso de la enfermedad. Estas cohortes posibilitan la estratificación de la probabilidad de padecer Alzheimer en individuos bien caracterizados, mediante la identificación de factores de riesgo, biomarcadores, marcadores genéticos y otros datos. Una vez estratificados por el riesgo, es posible seleccionar a los individuos en las primeras etapas de la enfermedad para su participación en ensayos clínicos de estrategias prevención secundaria, lo que se denomina "trial-ready cohort".

Cohortes prospectivas en España

En los últimos años se han puesto en marcha en nuestro país diversas iniciativas que tienen como objetivo crear cohortes prospectivas para el estudio de la demencia siguiendo distintas aproximaciones. En San Sebastián, la Fundación CITA-Alzheimer ha reclutado una muestra de 408 voluntarios comunitarios, con una edad media de 58 años, a los que se les han estudiado diversos biomarcadores de la enfermedad (líquido cefalorraquídeo y neuroimagen) y a quienes se les sigue de forma prospectiva. La Fundación Pasqual Maragall ha puesto en marcha el estudio Alfa, en el que han reclutado a 2.700 individuos con edad media de 55,8 años, con la intención de estudiarlos de forma exhaustiva mediante diversos biomarcadores (imagen, estudios genómicos, bioquímicos) para poder incluir a aquellos sujetos en riesgo en ensayos clínicos de prevención secundaria. Por último, la Fundación Reina Sofía ha puesto en marcha el proyecto Vallecas, en el que un total de 1.213 voluntarios comunitarios con edades comprendidas entre 70 y 85 años fueron inicialmente evaluados de forma muy pormenorizada mediante estudios clínicos, neuroimagen y otros biomarcadores. Una vez incluidos en el estudio, se realiza un seguimiento anual durante 5 años con objeto de valorar el perfil evolutivo de todos los participantes, identificando específicamente a aquéllos que desarrollen deterioro cognitivo y/o demencia.

La Cohorte Valdecilla como modelo de trial Ready cohort

La Cohorte Valdecilla para el Estudio de la Memoria y el Envejecimiento Cerebral es una cohorte prospectiva que recluta a personas mayores de 55 años sin diagnóstico de demencia, residentes en la comunidad de Cantabria. Los participantes son fenotipados de forma exhaustiva y se obtienen multitud de muestras biológicas en la visita de inicio. Esto incluye: resonancia magnética (incluyendo tractografía y análisis funcionales en reposo), PET con Fluorodeoxiglucosa para evaluar el metabolismo cerebral, análisis en líquido cefalorraquídeo (LCR) de los biomarcadores principales de la enfermedad de Alzheimer y una batería neuropsicológica completa que está diseñada para detectar signos tempranos de la enfermedad de Alzheimer y que comprende varias pruebas de memoria: el Test de Recuerdo Selectivo Libre y facilitado (FCSRT) (11), la versión española del Test de Memoria Asociativa de Nombres y Rostros (S-FNAME) (12), y el Test de Memoria Lógica de Textos de la Escala de Memoria Wechsler-III (WMS-III LM) y el Test de Aprendizaje Verbal de Rey (RAVLT), que además permite evaluar el olvido acelerado a largo plazo. (13). Los síntomas de depresión se evalúan mediante la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) (14). El estudio también incluye el

análisis de los movimientos oculares mediante video-oculografía. El sueño se monitoriza durante siete noches con actigrafía utilizando una pulsera de actividad comercial (Xiaomi Mi Band 2). La evaluación de biomarcadores del LCR incluye la determinación de A β 42, A β 40, tau-total (t-tau) y tau-fosforilada (p-tau). Los niveles de los biomarcadores se cuantifican mediante enzimoanálisis quimioluminiscente (Lumipulse G600 II, Fujirebio Europe, Bélgica). Todas las muestras de ADN se genotipan utilizando el Axiom Biobank Genotyping Array. Todas las resonancias magnéticas se procesan con Freesurfer para análisis de neuroimagen avanzada mediante Voxel Based Morphometry.

El proyecto comenzó en 2018 con una llamada en la prensa y sigue abierto al reclutamiento. Actualmente ya se han incluido más de 200 individuos. La edad media de nuestra población es de 65,5 \pm 6,3 años. Hay un 70,1% de mujeres. La media del MMSE es de 28,8 \pm 1,5, y la puntuación del recuerdo diferido del FCSRT de 14,8 \pm 2 sobre 16. La proporción de portadores de APOE ϵ 4 es del 30,7%, y el 37,8% tiene al menos un biomarcador positivo en el LCR de la EA. La media de sueño total es de 442,24 \pm 73 minutos (7,37h) con un 30,26% de sueño profundo (Tabla 1).

EL DIARIO MONTAÑÉS

Valdecilla busca a personas mayores de 55 años con mala memoria para participar en un estudio

Este trabajo se llevará a cabo durante los próximos tres años para estudiar la evolución de un grupo integrado tanto por pacientes con deterioro cognitivo como por personas sanas.



Tabla 1: Características básicas de la población de la Cohorte Valdecilla

Característica	
Mujeres, %	70,10
Edad, Media (DS)	65,47 (6,33)
APOE ε4, portadores %	30,70
MMSE (0-30), Media (DS)	28,76 (1,49)
Test de Recuerdo Selectivo Libre y facilitado (FCSRT)	
- Recuerdo libre (0-16), Media (DS)	9,42 (3,65)
- Recuerdo facilitado (0-16), Media (DS)	14,76 (1,97)
Geriatric Depression Scale (0-30), Media (DS)	6,34 (4,89)
Sueño durante el periodo de observación:	
- Sueño total medio diario en minutos, Media (DS)	442,24 (72,99)
- Sueño profundo medio diario en minutos, Media (DS)	133,84 (51,87)
Biomarcadores de LCR:	
- Aβ40, Media (DS), pg/ml	10524,28 (3222,79)
- Aβ42, Media (DS), pg/ml	795,72 (329,49)
- Ratio Aβ42/40, Media (DS)	0,076 (0,021)
- Tau-total, Media (DS), pg/ml	337,92 (145,73)
- Tau-fosforilada, Mean (SD), pg/ml	45,06 (28,37)

La Cohorte Valdecilla es una plataforma de pruebas para el desarrollo de biomarcadores

La Cohorte Valdecilla reúne multitud de información genética y clínica y muestras biológicas de individuos a los que se les sigue prospectivamente. Por tanto ofrece múltiples capas de fenotipos que constituyen una plataforma ideal para el desarrollo y validación de biomarcadores para la detección precoz de los primeros cambios en los procesos de neurodegeneración.

Como ejemplos de lo anteriormente mencionado actualmente se están desarrollando varios estudios en el contexto de tesis doctorales que pretenden evaluar el valor clínico de nuevos biomarcadores precoces de la enfermedad de Alzheimer:

- 1) Estudio del sueño mediante actigrafía como marcador precoz de neurodegeneración. Mediante una pulsera comercial se ha monitorizado la actividad física y el sueño durante un periodo de siete días. Estos datos se están correlacionando con variables genéticas y marcadores de Alzheimer en LCR que nos sirven de proxy del proceso neurodegenerativo.

- 2) Estudio de los movimientos oculares mediante video-oculografía para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Mediante un prototipo que registra de forma objetiva los movimientos oculares se ha estudiado en los voluntarios de la cohorte su rendimiento ante diversas pruebas de seguimiento ocular y movimientos sacádicos. Los resultados se han correlacionado con marcadores de LCR, rendimiento neuropsicológico y datos de neuroimagen.
- 3) Desarrollo de nuevos marcadores neuropsicológicos "digitales". Se están diseñando nuevos test basados en la cuantificación de la memoria asociativa y del olvido acelerado a largo plazo. Se pretende su validación en la población de la cohorte y su implementación en aplicaciones web y de móvil que permitan su autoadministración de forma secuencial para evaluar cambios cognitivos en el tiempo.

La Cohorte Valdecilla constituye en sí misma una *trial ready cohort*

La Cohorte Valdecilla contiene individuos que participan activamente en investigación, muchos de los cuales estarían dispuestos a participar en ensayos clínicos. Además de su valor como estudio individual, la Cohorte Valdecilla pertenece a distintos proyectos europeos como EPAD o NeuroCOHORT que pretenden inventariar y estandarizar a las principales *trial ready cohorts* europeas para hacer más eficiente su participación en ensayos clínicos con terapias modificadoras de la enfermedad de Alzheimer en individuos presintomáticos o paucisintomáticos.

La Cohorte Valdecilla permite elaborar un perfil de riesgo de Alzheimer, integrando multitud de datos sobre genética, hábitos de vida, test neuropsicológicos, neuroimagen, marcadores de LCR, etc., lo que hace posible seleccionar para su participación en ensayos clínicos con fármacos y/o intervenciones multifactoriales a los individuos con mayor riesgo de progresar en el futuro a demencia.

Actualmente hay dos ensayos clínicos en preparación en los que se pretende reclutar a individuos de la Cohorte Valdecilla con perfil de riesgo. La posibilidad de realizar estos estudios en individuos asintomáticos confiamos supongan un importante paso hacia adelante en la búsqueda de un tratamiento modificador del curso de la enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía

1. www.alz.co.uk/worldreport 2016.
2. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007; 3:186–191.
3. <http://www.alzfae.org/>
4. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/
5. Brodaty H, Breteler MM, Dekosky ST, et al. The world of dementia beyond 2020. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 923–27.
6. Kunkle et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics*. 2019;51(3).
7. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367:795-804.
8. Liu E, Schmidt ME, Margolin R, et al. Amyloid- β 11C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials. *Neurology*. 2015 Aug 25; 85(8): 692–700.

9. Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement (NY)*. 2020 Jul 16;6(1):e12050.
10. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50-6.
11. Buschke H. Cued recall in amnesia, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1984;6(4):433–440.
12. Alegret M, Valero S, Ortega G, et al. Validation of the Spanish version of the Face Name Associative Memory Exam (S-FNAME) in cognitively normal older individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2015;30(7):712–720.
13. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *The Journal of Psychology*, 1945;19(1):87–95.
14. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version, *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*. Published online 1986.

CAPÍTULO 6. INVESTIGACIÓN CLÍNICA – TENDENCIAS EN ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y NUTRICIÓN.

Luis Alberto Vázquez Salví. Doctor en Medicina. Médico del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición – Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Profesor Asociado de Ciencias de la Salud – Facultad de Medicina – Universidad de Cantabria. Santander. España.

Laura Ramos Ramos. Doctora en Medicina. Médica del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición – Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

María Piedra León. Doctora en Medicina. Médica del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición – Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

1. ENDOCRINOLOGÍA

1.1. Hipófisis y tumores neuroendocrinos

1.1.1. Tumores hipofisarios: Prolactinomas, acromegalia, enfermedad de Cushing

Uno de los retos actuales en la patología hipofisaria es el manejo de los tumores agresivos, resistentes a las terapias convencionales o en los que no ha sido posible la resección completa, sean hiperfuncionantes o no. En el caso de los *prolactinomas*, habitualmente con fármacos agonistas dopaminérgicos se consigue normalizar la secreción hormonal y reducir el tamaño tumoral hasta incluso su desaparición. Sin embargo, existen tumores resistentes a esta terapia en los que puede ser necesaria la cirugía. En los últimos años se han ensayado análogos de somatostatina (aSST) de nueva generación con mayor afinidad por el subtipo 5 del receptor, que es el más prevalente en prolactinomas mostrando resultados favorables, como pasireotide. En cuanto a quimioterápicos, la temozolomida se considera el fármaco de primera elección habiendo demostrado resultados positivos. La terapia génica está en estadios muy poco avanzados y se están haciendo estudios moleculares con análisis funcional de los receptores del tumor que puedan ayudar a seleccionar el mejor tratamiento. Fármacos citotóxicos como los inhibidores de la tirosin-kinasa o los inhibidores de mTOR como el everolimus también se están estudiando mediante ensayos clínicos (EC).

En la *acromegalia* por tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento (GH) y en el síndrome de *Cushing* de origen hipofisario el objetivo consiste en reducir o eliminar la masa tumoral y su efecto compresivo controlando la hipersecreción hormonal ya que condiciona una elevada morbi-mortalidad. El tratamiento quirúrgico se considera de primera elección pero un porcentaje elevado de pacientes no alcanza criterios de curación. En estos casos puede emplearse radioterapia o tratamiento médico, que está ganando cada vez más importancia. En el caso de la acromegalia los aSST preoperatorios pueden mejorar los resultados finales y la corriente de utilizarlos como tratamiento de primera elección en lugar de la cirugía es cada vez más prevalente. El pasireotide desarrollado recientemente ha demostrado en EC aleatorizados mejor control de la enfermedad que el octreotide LAR. El pegvisomant (antagonista del receptor de GH) en los últimos años se ha mostrado como una alternativa farmacológica a los aSST. En el síndrome de Cushing de origen hipofisario los fármacos más clásicamente empleados son los análogos de dopamina, los fármacos que

inhiben la esteroidogénesis en las glándulas adrenales, como la metirapona, el ketoconazol o el adrenolítico mitotane, pero existen otros más recientemente desarrollados y aún pendientes de evaluación completa mediante EC: el osilodrostat y el levoketoconazol de acción potente y rápida, con mayor vida media y mayor comodidad de administración. Es prometedor también aquí el pasireotide. Hay EC en curso para estudiar el papel de un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (roscovitina o seliciclib) y fármacos antagonistas del receptor de glucocorticoides como la mifepristona que ha demostrado eficacia en controlar la hipersecreción pero no el tamaño tumoral, y el más recientemente desarrollado relacorilant. Son necesarios estudios que evalúen la eficacia de la terapia de varios fármacos combinados, por ejemplo los dirigidos a la hipófisis y a la esteroidogénesis.

1.1.2. Deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja

Tras el desarrollo de la hormona de crecimiento (GH) recombinante, comercializada en 1981, para solucionar los problemas de seguridad que originó la GH extraída de hipófisis de cadáveres (relacionada con casos mortales de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) y los de disponibilidad, la investigación clínica (EC y estudios de farmacovigilancia post-comercialización) ha ido demostrando su eficacia y seguridad en niños con distintas causas de talla baja, añadidos a los que tienen deficiencia de GH endógena, como insuficiencia renal crónica, síndrome de Turner, y en los últimos años también niños con retraso del crecimiento intrauterino, con síndrome de Noonan, con haploinsuficiencia del gen SHOX, y en algunos países incluso se autorizan tratamientos de prueba en talla baja idiopática. Este medicamento se administra diariamente mediante inyección subcutánea, y hay proyectos de investigación con la idea de probar presentaciones de larga duración que permitan disminuir el número de pinchazos.

En niños con talla baja por deficiencia severa de IGF-1, los agonistas de este factor, como mecasermina, están comercializados desde hace ya varios años.

El uso de estos fármacos en adultos, con intención regenerativa o “anti-envejecimiento” en diversas condiciones (daño cerebral, deterioro neurológico, quemaduras,...) no han dado resultados claramente positivos, generando bastante polémica.

En 2006, el primer medicamento biosimilar aprobado por la EMA fue una GH, abriendo una vía para facilitar el acceso de medicamentos complejos a un mayor número de personas con un precio más bajo para los pagadores pero asegurando un desarrollo de calidad con un proceso de investigación clínica más ágil y eficiente.

En la actualidad se están desarrollando distintos proyectos de investigación en una de las principales causas de talla baja con deformidad, que es la acondroplasia. Los bloqueantes directos del receptor 3 de FGF (FGFR3) o de su cascada intracelular (inhibidores de tirosin-kinasa) o bloqueantes indirectos (agonistas del receptor B del péptido natriurético tipo C, como TransCon CNP o CNP-53), han mostrado resultados prometedores en algunos casos para mejorar la talla, así como deformidades óseas, como las cráneo-faciales y alguna de sus complicaciones, como la apnea del sueño o la estenosis del foramen magno.

1.1.3. Neurohipófisis e hipofisitis

Uno de los desarrollos más relevantes de los últimos años ha sido el de los vaptanes: inhibidores del receptor de vasopresina para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica

en el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH). Su eficacia ha facilitado el manejo de esta patología aunque existe un riesgo mayor de una rápida sobrecorrección y aún no está bien establecida la duración del tratamiento. Durante su desarrollo, los EC no incluyeron casos graves porque no era ético aleatorizar a placebo por lo que los datos en pacientes graves que provienen de EC son escasos. Esto pone de manifiesto al igual que los datos sobre bombas de insulina en la diabetes que los EC en ocasiones tienen limitaciones o dificultad en prever la respuesta en vida real ante los fármacos ensayados en población muy seleccionada.

En la hipofisitis linfocitaria o autoinmune, cuando no responden a corticoides se han ensayado tratamientos con inmunosupresores como el micofenolato y el rituximab en casos aislados, no habiendo disponibles EC aleatorizados.

1.1.4. Tumores neuroendocrinos

Varios fármacos han demostrado su eficacia en EC randomizados. El ensayo PROMID (octreotide LAR en tumores intestinales pequeños metastásicos) y el ensayo CLARINET (lanreotide en pancreáticos e intestinales pequeños), llevaron a aconsejar desde las guías de la sociedad europea de tumores neuroendocrinos (TNE) como primera línea de tratamiento a los aSST para este tipo de tumores. El ensayo NETTER-1, un estudio internacional fase 3 sobre TNE intestinales comparó el radiofármaco Lu-DOTATATE con dosis elevadas de octreotide, mostrando mayor tiempo libre de progresión con el radiofármaco. En TNE pancreáticos everolimus en los estudios RADIANT (pancreáticos, carcinoides y no funcionantes) y sunitinib en el estudio SUNNET respecto a placebo han mostrado mayor tiempo libre de enfermedad. Apenas hay EC con quimioterapia convencional. En marcha se encuentra el ensayo SEQTOR en el que se evalúa por primera vez la secuencia de administración consecutiva streptozotocina/5FU y everolimus.

1.2. Tiroides

1.2.1. Hipotiroidismo e hipertiroidismo (oftalmopatía de Graves)

En el hipotiroidismo una cuestión que permanece sin esclarecer es el papel de la T3 en la terapia sustitutiva en pacientes con hipotiroidismo correctamente sustituido con levotiroxina que aún presentan síntomas compatibles. La evidencia actual no permite recomendarla aunque algunas sociedades proponen hacer una prueba terapéutica.

En el hipertiroidismo la principal necesidad no cubierta de tratamiento se encuentra en los pacientes con oftalmopatía de Graves no respondedores a la terapia convencional con corticoides a dosis altas. En los últimos años se han ensayado varios fármacos, siendo el principal y más prometedor el teprotumumab, un anticuerpo (Ac) monoclonal contra el receptor de IGF-I, que ha demostrado mejores resultados respecto a placebo en EC, como el OPTIC, en enfermedad moderada-grave, por lo que recientemente ha sido aprobado por la FDA para esta indicación. El rituximab, un Ac monoclonal contra los linfocitos B que reduce los Ac antirreceptor de la TSH en el tejido retroorbital, ha demostrado inducir respuesta en pacientes con enfermedad grave y de corta duración. Los suplementos de selenio también han sido evaluados mediante EC mostrando eficacia sobre la sintomatología inflamatoria esta vez en casos leves y de corta duración.

1.2.2. Nódulo tiroideo y cáncer de tiroides

En el estudio de nódulos tiroideos mediante PAAF (punción aspiración con aguja fina) para análisis anatomopatológico la principal limitación es la dificultad de detectar la malignidad en las citologías con resultado de lesión folicular de significado incierto en neoplasias foliculares y de células de Hürthle. La mayoría de los pacientes han sido tradicionalmente derivados a cirugía con intención diagnóstica pues sólo se puede descartar malignidad mediante estudio del nódulo y su cápsula completos. Por tanto, sería ideal encontrar factores predictivos de malignidad por citología que eviten una cirugía innecesaria. Se han determinado varios marcadores inmunohistoquímicos (HBME-1, galectina-3, CK19, p27, HMWCK, CD1), genéticos (rPAX8/PPAR γ , rRET/PTC, TP53, BRAFV600E, ITM1, miRNA, C1orf24, etc.) y diversas combinaciones en el aspirado celular de nódulos y ganglios mejorando los resultados de la citología o aportando información sobre la agresividad del tumor.

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides de estirpe folicular (CDT) se basa en dos pilares fundamentales, cirugía y tratamiento con yodo radioactivo (I131). Un 10% de los pacientes tienen enfermedad localmente avanzada o metástasis a distancia al diagnóstico y en un tercio de los casos las lesiones metastásicas tienen baja avidéz por el yodo por lo que el tratamiento con I131 no es efectivo. Existen otros tipos de cáncer de tiroides más agresivos y menos frecuentes como el cáncer de tiroides anaplásico y el pobremente diferenciado que tampoco muestran sensibilidad al I131 y que se asocian a una elevada mortalidad. En el caso del cáncer medular de tiroides (CMT), deriva de una transformación maligna de las células parafoliculares o células C que no producen tiroglobulina y que no son sensibles al I131.

Hasta hace unos años no existían opciones terapéuticas efectivas para los pacientes con cáncer tiroideo avanzado refractarios al tratamiento con I131, se administraba una combinación de radioterapia de haz externo y quimioterapia, con una importante toxicidad y con una eficacia baja y transitoria (10 – 20 %).

En los últimos años, la aparición de los fármacos Inhibidores de los receptores de tirosin-kinasa (ITK) han supuesto un cambio muy importante en el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado refractario a I131, así como en el anaplásico, pobremente diferenciado y en el medular. Los receptores de tirosin-kinasa son responsables del crecimiento del tumor y de la angiogénesis. Se han realizados ensayos con 16 fármacos ITK, de los cuales, 4 han sido aprobados por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Para el tratamiento del CDT avanzado los fármacos autorizados son el sorafenib y el lenvatinib, y en el caso del CMT el vandetanib y del cabozantinib.

Casi todos los ITK se dirigen entre otras dianas, al receptor VEGF, aunque con diferentes afinidades. La capacidad de estos fármacos de tener múltiples dianas les permite bloquear simultáneamente dos o tres diferentes vías, de forma que impiden el crecimiento del tumor desde varios frentes.

En la Tabla 1 se resumen las principales características de los ensayos en fase III de los 4 fármacos aprobados para el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado.

Es necesario tener en cuenta a la hora de valorar los resultados de los ensayos realizados con los fármacos disponibles para el CMT (vandetanib y cabozantinib) que los pacientes incluidos en ambos estudios tenían diferencias basales, pues en el ensayo EXAM (cabozantinib) los pacientes tenían enfermedad más avanzada y con mayor afectación. Los efectos adversos

fueron más severos también en el estudio EXAM que en el estudio ZETA (vandetanib), pero por ejemplo, el eritema severo inducido por la exposición solar se observó con más prevalencia en el tratamiento con vandetanib, mientras que cabozantinib principalmente induce síndrome mano-pie, que requiere únicamente tratamiento local con cremas basadas en urea y cuidados preventivos. En el estudio con vandetanib se observó hasta en un 14% de los pacientes prolongación del intervalo QT, esta alteración no se observó con cabozantinib. Esta información proporcionada en los ensayos es muy útil ya que a la hora de elegir con qué droga iniciar el tratamiento podemos tener en cuenta factores como otras enfermedades asociadas, uso simultáneo de otros medicamentos que puedan interferir con los ITK o potenciar algunos efectos adversos, como la prolongación del intervalo QT, el tipo de trabajo que realiza esa persona y su grado de exposición solar.

Tabla 1. Datos principales de los ensayos en fase III de los ITK aprobados para el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado

DROGA	VANDETANIB	CABOZANTINIB	SORAFENIB	LENVATINIB
NOMBRE DEL ESTUDIO	ZETA	EXAM	DECISION	SELECT
TIPO DE TUMOR	CMT	CMT	CDT	CDT
FASE	III	III	III	III
PACIENTES (n)	331	330	417	392
RESPUESTA PARCIAL (%)	45	28	12,2	64,8
ENFERMEDAD ESTABLE \geq 6 MESES (%)	87	-	42	15,3
MEDIANA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (MESES)	30,5	11,2	10,8	18,3
EFFECTOS ADVERSOS (%)	Diarrea (56) Rash cutáneo (45) Náuseas (33) Hipertensión (32) Prolongación QT (14) Pérdida de peso (10) Anorexia (21)	Diarrea (63) Sd mano-pie (50) Pérdida de peso (47) Anorexia (45) Náuseas (43) Astenia (40)	Sd mano-pie (76) Diarrea (68) Alopecia (67) Rash cutáneo (50) Astenia (49) Pérdida de peso (46) Hipertensión (40) Anorexia (31)	Hipertensión (67) Diarrea (59) Astenia (59) Anorexia (50) Pérdida de peso (46) Náuseas (41) Estomatitis (35) Prolongación QT (8)
DIANAS MOLECULARES	VEGF-R, c-Kit, RET, EGF-R, RET-KIF5B	VEGF-R, c-Kit, RET, MET, RET-KIF5B	VEGF-R, c-Kit, RET, PDGF-R, Raf, FLT3	VEGF-R, c-Kit, RET, PDGF-R, FGF-R, RET-KIF5B, CCDC6-RET, NcoA4-RET

CMT, Carcinoma Medular de Tiroides, CDT, Carcinoma Diferenciado de Tiroides

El carcinoma anaplásico de tiroides es muy infrecuente (1% de todos los cánceres de tiroides) pero muy agresivo, con una supervivencia media a los 5 años de un 12%. Los EC realizados en este tipo de cáncer son muy minoritarios, con un número de pacientes muy limitado, pero al mismo tiempo son muy relevantes porque nos han proporcionado tratamientos que permiten estabilizar la enfermedad y prolongar la supervivencia media en una enfermedad en la que teníamos muy pocas opciones. Se han publicado datos con varios fármacos, entre ellos, los más relevantes son lenvatinib, y en pacientes con mutación BRAF V600E, dabrafenib y trametinib.

Otra vía de investigación en cáncer de tiroides son los fármacos rediferenciadores que permiten que aquellos tumores que son resistentes al tratamiento con I131, vuelvan a tener avidéz por el yodo y de esta forma, volver a utilizar esta terapia de forma efectiva. Se han realizado estudios con selumetinib y dabrafenib con resultados no concluyentes por el momento.

1.3. Glándulas suprarrenales

Feocromocitoma maligno y paragangliomas: Los datos derivados de EC que evalúan terapias como inhibidores de tirosin-kinasa, radiofármacos (I-MIBG o Lu-DOTATATE), inmunoterapia o combinaciones de los anteriores evidencian mejoría de resultados en pacientes con enfermedad avanzada.

Carcinoma de corteza suprarrenal: La cirugía es el tratamiento que más opciones ofrece de curación pero suelen ser necesarias terapias adyuvantes. La evidencia disponible para recomendar o no el uso de mitotano, que es el único fármaco aprobado para esta indicación, no es de gran calidad. Hay actualmente en marcha un ensayo clínico multicéntrico internacional que evalúa su eficacia (ADIUVO). En el estudio FIRM-ACT se comparan dos esquemas de quimioterapia con mitotano: etopósido, doxorubicina, cisplatino y mitotano (EDP-M) frente a estreptozocina y mitotano (Sz-M) siendo superior EDP-M en términos de supervivencia libre de enfermedad sin modificar la supervivencia global por lo que sigue siendo necesario encontrar otras líneas de tratamiento.

Enfermedad de Addison: Los pacientes con esta deficiencia hormonal de cualquier causa tienen una tasa de mortalidad elevada debido especialmente a la enfermedad cardiovascular y puntuaciones bajas en cuestionarios de calidad de vida. El tratamiento sustitutivo actual con glucocorticoides no es capaz de reproducir el ritmo circadiano fisiológico. El nivel de evidencia sobre la optimización de tratamiento es bajo. Recientemente se han desarrollado formulaciones nuevas de hidrocortisona que intentan reproducir el ritmo circadiano con una liberación dual, consta de una capa externa que libera el fármaco de forma inmediata, proporcionando un pico de cortisol a los 45 minutos de la toma y de un núcleo de liberación prolongada y gradual que mantiene los valores el resto del día en descenso progresivo. Estas formulaciones han demostrado controlar mejor los parámetros bioquímicos, índice de masa corporal, presión arterial y calidad de vida pero necesitan aún mayor evidencia con EC. En fase de ensayo precomercialización se encuentra una nueva presentación de liberación retardada con tecnología de micropartículas, que puede resolver la ausencia del pico temprano de cortisol antes de despertarse.

1.4. Metabolismo mineral y paratiroides

1.4.1. Osteoporosis primaria

La mayoría de estudios se han realizado en mujeres teniendo mucha menos evidencia el estudio de la osteoporosis del varón. En cuanto a la evaluación, las escalas de cálculo de riesgo de fractura se han desarrollado para ayudar en la selección de pacientes que precisan tratamiento farmacológico aunque son necesarios más estudios que definan dichos umbrales en población española. La introducción reciente del software Trabecular Bone Score aplicado a la densitometría ósea permite realizar una estimación de la microarquitectura ósea y ayuda a predecir el riesgo de fractura de manera independiente y complementaria a la densidad mineral ósea (DMO) aunque la evidencia aún es limitada.

En cuanto al tratamiento, no existen comparaciones directas entre fármacos por lo que la elección aún es clínica teniendo en cuenta en otros datos además de la eficacia, como perfil de seguridad, tolerancia, cumplimiento... Los fármacos más estudiados son los bifosfonatos, habitualmente usados en primera línea salvo contraindicaciones. En los últimos años la principal controversia en torno a ellos es la duración del tratamiento por las complicaciones de su uso prolongado como son las fracturas atípicas de fémur. Se ha propuesto, según los resultados del estudio FLEX (prolongación a 10 años del estudio FIT con alendronato (ALN)) y del estudio HORIZON con zoledronato (ZOL) que tras recibir tratamiento durante 3 años con ZOL y 5 años con ALN debe continuarse el tratamiento en mujeres postmenopáusicas si el T-score de la DMO en cuello femoral sigue $< -2,5$ DS o en caso de historia de fractura vertebral y T-score < -2 . En el resto de pacientes se recomienda un periodo de vacaciones terapéuticas de entre 1 y 3 años con reevaluación posterior.

En la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos utilizada como tratamiento de los síntomas climatéricos o como prevención o tratamiento de la osteoporosis, el estudio WHI fue fundamental para definir el perfil de mujeres en las que no se debe utilizar por el riesgo elevado de ictus (mayores de 70 años), recomendándose en general tratar con la menor dosis y el menor tiempo posible.

En los últimos años se ha desarrollado el denosumab, un Ac monoclonal que inhibe la unión de RANK con RANKL en osteoclastos, reduciendo la resorción ósea y el riesgo de fracturas. Evaluado fundamentalmente con el estudio FREEDOM y su extensión, ha demostrado su eficacia y seguridad a largo plazo. Falta aún evidencia sobre la actitud al finalizar el tratamiento con denosumab por el riesgo de efecto rebote de fracturas vertebrales; existe un EC pequeño en el que se muestra que una dosis de ZLN reduce dicho riesgo.

Como únicos fármacos osteoformadores están la teriparatida (PTH 1-34) y la más recientemente desarrollada abaloparatida, un análogo de la PTH-rp (related protein) que parece demostrar mayor eficacia y menos hipercalcemia que la teriparatida en el EC fase 3 ACTIVE. El romosozumab (Ac monoclonal que inhibe la esclerostina y aumenta la formación ósea y disminuye la resorción) ha demostrado en EC fase 3 (FRAME vs placebo y ARCH vs alendronato) superioridad en reducción de fracturas vertebrales. Aún no hay suficientes datos sobre la terapia combinada anabólica más antirresortiva.

1.4.2. Hipoparatiroidismo y raquitismo hipofosfatémico

Hipoparatiroidismo: se caracteriza por niveles bajos de hormona paratiroidea (PTH) con hipocalcemia secundaria siendo la secuela postquirúrgica la causa más frecuente. Clásicamente el tratamiento ha consistido en suplementos de calcio y vitamina D con importantes complicaciones como hipo e hipercalcemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis o calcificaciones cerebrales. La sustitución hormonal con PTH (1-34) y con PTH (1-84) ha demostrado eficacia y seguridad a largo plazo en EC como el REPLACE y recientemente se ha autorizado el uso de PTHrh (1-84) por la FDA y la EMA de forma restringida para pacientes con mal control con tratamiento convencional, estando sometida a un seguimiento adicional.

Raquitismo hipofosfatémico ligado a X: Se está comenzando a emplear burosumab, un Ac monoclonal recombinante que inhibe la actividad metabólica de FGF23. Restablece la reabsorción tubular de fosfato del riñón y normaliza los niveles de fósforo plasmático y calcitriol y mejora la mineralización y el crecimiento en niños. La FDA otorgó a burosumab la designación de terapia innovadora y tiene la consideración de “medicamento huérfano” por la Agencia Europea del Medicamento.

2. DIABETES MELLITUS, OBESIDAD, DISLIPEMIAS

2.1. Diabetes tipo 1 y diabetes con tratamiento intensivo con insulina

Insulina: Este año se cumplen 100 años del inicio del uso de insulina como medicamento para el tratamiento sustitutivo en la diabetes mellitus. La insulina no es la cura para la diabetes pero ha supuesto la transformación de una enfermedad letal en un proceso crónico, lo que a su vez ha generado más complejidad, así como repercusiones a medio y largo plazo en la salud de los pacientes (complicaciones crónicas), pero también en el día a día y en la calidad de vida de las personas que tienen que convivir con esta enfermedad, autoadministrarse un tratamiento inyectable veces varias veces al día, y saber manejar y convivir con el principal efecto secundario de la insulina, las hipoglucemias. Y no olvidemos que esto no es extraño que ocurra desde la infancia, con las implicaciones familiares y de cuidado que supone. Desde que Banting et al. trataran con extracto pancreático al primer animal pancreatectomizado (1921) y al primer ser humano con diabetes tipo 1 (1922), la insulina es el ejemplo del medicamento en continua evolución. El primer logro fue purificar el producto y conseguir un proceso lo suficientemente eficiente para producir la cantidad necesaria de insulina para el tratamiento de todas las personas con diabetes a nivel mundial. Entre los años 30' y 50' se logran las primeras insulinas de acción lenta con la adición de proteínas básicas como protamina, o zinc, para poder disminuir el número de pinchazos diarios. En los años 80' se comercializan las primeras insulinas con estructura igual que la humana, producidas por tecnología de recombinación del DNA, y en los 90' y 2000' los primeros análogos rápidos y lentos respectivamente, que han conseguido que los pacientes puedan mejorar su control en muchos casos con menor número de hipoglucemias. En la década pasada se han aprobado las primeras insulinas biosimilares, lo que ha hecho que insulinas de calidad sean más accesibles para más pacientes en todo el mundo. En la actualidad se acaban de publicar los resultados de la primera insulina lenta de administración semanal y hay otras en estudio. También se han investigado y se están investigando insulinas de acción todavía más rápida, otras de acción preferentemente hepática y otras de administración oral o inhalada. La siguiente evolución

parece el desarrollo de insulinas “inteligentes” o gluco-sensibles, que se liberen de algún reservorio o se activen solo ante determinados valores de glucosa circulante.

Monitorización de glucemia continua (MCG): El óptimo manejo de la diabetes mellitus tratada con multidosis de insulina requiere de datos de los niveles de glucemia en múltiples momentos del día. La MCG se ha desarrollado en los últimos años como una alternativa a la automonitorización de la glucemia capilar eliminando las molestias de la obtención de la muestra de sangre y proporcionando datos de las 24 h del día que pueden consultarse de forma retrospectiva para hacer modificaciones en el tratamiento insulínico. En la monitorización en tiempo real (MCG-RT) además se pueden tomar decisiones en el momento o anticipadamente pues incorporan elementos predictivos y de aviso de la tendencia de la evolución de la glucemia. El desarrollo de estos sistemas ha cambiado también la forma de medir el control metabólico en la diabetes siendo clásicamente la HbA1c y actualmente valorándose el tiempo en rango objetivo de glucemia, en hiper e hipoglucemia y la variabilidad. Varios EC aleatorizados han conseguido demostrar un mejor control metabólico en comparación con la automonitorización con glucemia capilar como el recientemente publicado COMISAIR. En él se demuestra que los resultados glucémicos, reducción de tiempo en hipoglucemias y puntuación en cuestionarios de calidad de vida a 3 años en adultos con diabetes mellitus tipo 1 se ven más favorablemente influidos por la MCG que por el método de administración de insulina (multidosis de insulina (MDI) o infusión subcutánea de insulina o bomba de insulina (ISCI). Estos resultados en ocasiones no se reproducen en vida real pues habitualmente el paso a una terapia más compleja como la ISCI se propone a pacientes con mal control metabólico mientras que en un EC los grupos de tratamiento deben ser homogéneos por definición.

Infusión subcutánea continua de insulina o bomba de insulina (ISCI): La administración de insulina con estos sistemas se realiza a partir de un pequeño aparato que libera insulina rápida de forma continua o basal y en forma de bolos. En numerosos EC aleatorizados se ha demostrado una mayor eficacia del tratamiento con ISCI respecto a MDI. Cuando se incluyen pacientes con peor control metabólico o mayor riesgo de hipoglucemias el beneficio demostrado es mayor. Actualmente existen varios sistemas que combinando MCG-RT con una bomba de insulina interconectados en un asa cerrada proporcionan la cantidad de insulina de forma automática según la predicción de los niveles de glucemia en los siguientes minutos. Han demostrado seguridad y mejoría en el control metabólico frente a la terapia ISCI convencional permitiendo aumentar el tiempo en rango objetivo especialmente durante el periodo nocturno, reducción del tiempo en hipoglucemia y menor variabilidad glucémica. También se han estudiado mediante EC pequeños bombas bihormonales con insulina y glucagón con resultados superiores a los sistemas integrados solamente con insulina.

Tratamiento de reemplazo celular en la DM-1: A pesar del desarrollo centenario de la insulina y sus diferentes modificaciones así como de la tecnología de monitorización de glucosa e infusión de insulina, los islotes pancreáticos llevan millones de años de evolución natural para producir y liberar insulina de forma óptima. Aunque desde hace tiempo existe la posibilidad de trasplante de páncreas (órgano completo), el escaso número de donantes en relación con las necesidades y la inmunosupresión necesaria hacen que sea una solución imperfecta. También se ha desarrollado el trasplante de islotes de cadáver, pero los problemas son similares. En la actualidad, ya es posible producir islotes funcionantes a partir de células madre. Queda conseguir que el proceso sea más eficiente y lograr vencer la autoinmunidad, mediante encapsulación física (se están ensayando derivados del alginato y novedosas

biomembranas) o técnicas biológicas (como la producción de anticuerpos para el bloqueo de la respuesta inmune), pero de momento parece algo más complejo.

Tratamiento no insulínico para prevenir o retrasar la DM-1: Como en otras enfermedades autoinmunes se han intentado en los últimos años y se siguen intentando tratamientos dirigidos contra distintas dianas del sistema inmune, como células T (teplizumab, otelixizumab, alefacept), o células B (rituximab), con efectos parciales y con la contrapartida de inmunosupresión y a veces cambios irreversibles del sistema inmune, por lo que se han intentado estrategias de inmunomodulación más parcial, como con abetacept. También se han intentado medicamentos contra interleukinas como TNF-alfa (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab), IL-6 (tozilizumab), IL-21 o vacunación con antígenos como insulina oral o GAD, con resultados también parciales y poco duraderos. En los últimos diseños, parece que la adición de agonistas de receptores de GLP-1, por una posible acción protectora sobre el islote, asociados a inmunosupresores, podría dar efectos más positivos, y en cualquier caso, se están evaluando estrategias de combinación de distintos medicamentos, buscando sinergia en la eficacia por un lado y mayor seguridad por el otro.

2.2. Diabetes tipo 2

En la primera década de este siglo, se desarrolla una nueva familia de antidiabéticos orales, las tiazolidinonas o “glitazonas”, tras los EC correspondientes diseñados para demostrar mejoría en el control glucémico. A los pocos años de su comercialización Nissen et al. publican un metaanálisis que sugiere que rosiglitazona puede contribuir a un ligero aumento del número de infartos de miocardio mortales. Desde entonces, las agencias reguladoras comienzan a exigir a los nuevos medicamentos que se desarrollen para diabetes la realización de estudios que demuestren seguridad cardiovascular.

Coincidiendo con este marco regulatorio, en estas dos últimas décadas se ha producido una auténtica “primavera” de descubrimientos de nuevas dianas y vías terapéuticas en diabetes, con la aparición de nuevas familias de antidiabéticos, en los que en sus planes de desarrollo ha habido que añadir estos estudios de seguridad cardiovascular. Y lo que se había diseñado como un mecanismo para asegurar que los antidiabéticos no tuvieran un efecto negativo en morbi-mortalidad cardiovascular, comienza a mostrar que algunos de los nuevos medicamentos no solo alcanzan neutralidad en este aspecto en relación con los comparadores, sino que de forma inesperada también un efecto protector, con una menor aparición de eventos adversos cardiovasculares clínicamente relevantes.

En la actualidad, varios medicamentos de las familias de los inhibidores de SGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) y de los agonistas del receptor de GLP-1 (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) no solo han mostrado ser antidiabéticos eficaces sino que también presentan beneficios cardiovasculares, fundamentalmente disminución de riesgo de mortalidad cardiovascular, infartos e ictus no mortales y en el caso de los iSGLT-2 menor riesgo de insuficiencia cardíaca clínicamente significativa, y de deterioro de la función renal asociada a diabetes. De hecho, dapagliflozina por ejemplo, ha conseguido la indicación para tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca, con y sin diabetes, extendiendo su uso y su beneficio, gracias a los resultados de los EC con objetivos cardiovasculares, más allá de la diabetes.

Hoy en día, los árboles de decisión de las principales guías de tratamiento de la diabetes tipo 2 son mucho más complejos y elaborados que hace 20 años fundamentalmente por las aportaciones de los EC.

Las principales líneas de investigación clínica en el presente y en el futuro cercano en diabetes tipo 2 se centran fundamentalmente en las siguientes líneas:

- Péptidos de acción combinada sobre receptores de hormonas gastro-intestinales (GLP-1, GIP, glucagón, oxintomodulina...), con idea de conseguir mayor eficacia en el control glucémico, pero sin mayor riesgo de hipoglucemias, con seguridad o ventajas en la esfera cardiovascular, y con el efecto añadido de lograr pérdidas de peso clínicamente significativas, ya que el sobrepeso u obesidad están presentes en la mayoría de pacientes con diabetes tipo 2
- Nuevas insulinas (ver punto anterior).

2.3. Obesidad

Tras mucho tiempo en los que la disponibilidad de medicamentos para el tratamiento de la obesidad ha sido muy limitado, con problemas frecuentes de seguridad que han motivado la retirada de casi todos, en los últimos años y en el presente se ha reactivado la investigación en este campo, fundamentalmente de la mano de los nuevos medicamentos para la diabetes que de forma adicional han mostrado pérdidas importantes de peso fundamentalmente a expensas de tejido graso. De los medicamentos antiguos, en España solo quedan dos disponibles, orlistat (inhibidor parcial de la absorción de grasa) y la combinación bupropion + naltrexona (efecto anorexígeno), con resultados muy discretos. Hace unos pocos años se aprobó el uso de Liraglutida, un agonista del receptor de GLP-1 descubierto como antidiabético, para el tratamiento de la obesidad, usando dosis más altas que para diabetes. Y en marzo de 2021 se han publicado resultados muy esperanzadores para semaglutida (otro antidiabético de la misma familia), también a dosis altas, mostrándose ya datos de pérdidas significativas de peso (12 kg de media más que placebo en un año). En marcha existen EC con co-agonistas de receptores de otros péptidos gastrointestinales, como GLP-1, GIP, glucagón u oxintomodulina que, además de mejorar el control de la diabetes, parecen más potentes en cuanto al porcentaje medio de pérdida de peso y a un mayor número de pacientes con pérdidas de peso más significativas.

Por otro lado, aunque la obesidad es una enfermedad de alta influencia genética, y la mayoría de los casos se deben a herencia poligénica asociada por supuesto a otros factores ambientales, existe un pequeño porcentaje de personas y familias afectas de formas monogénicas de obesidad, como por ejemplo alteraciones en el funcionamiento de los genes de la proopiomelanocortina (POMC) o de los receptores de la leptina. Son enfermedades raras para los que también en la actualidad se están investigando medicamentos, alguno de ellos ya aprobados en ciertos países, como setmelanotida, un agonista del receptor 4 de melanocortina (MC4R), que ha mostrado mejorías significativas en el peso y la hiperfagia en estos pacientes.

2.4. Dislipemias

Las grandes estrellas en el tratamiento de las dislipemias y en la prevención primaria y secundaria con medicamentos de la enfermedad cardiovascular, que usamos desde hace más de 40 años, y seguimos usando de forma sistemática son las estatinas. Se les atribuye una importante disminución de mortalidad y eventos cardiovasculares, pero aun hoy tienen aspectos de discusión como su uso en ancianos, en los que parece que siguen siendo protectoras y hay estudios recientes que indican mayor riesgo en la discontinuación que en su mantenimiento en pacientes mayores de 75 años. Por otro lado, sigue siendo un problema la percepción en la población general y en los medios de comunicación de que pueden tener efectos negativos (efecto nocebo), fundamentalmente a nivel muscular, que interfieren con el cumplimiento terapéutico y por lo tanto disminuyen la efectividad de estos fármacos. Aunque probablemente haya que intentar afinar en la caracterización de ese elusivo “efecto miopático”, parece más importante que los profesionales sanitarios mantengamos un activo papel en la defensa del papel de las estatinas en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular con una información rigurosa a los pacientes y al público en general.

En los últimos años hemos asistido al descubrimiento y desarrollo de una nueva familia de potentes medicamentos, los inhibidores de PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) que ayudan a conseguir la disminución de colesterol LDL que se requiere en pacientes de muy alto riesgo de aparición o repetición de eventos cardiovasculares, y que no se pueden conseguir con estatinas (\pm ezetimiba). La eficacia que han mostrado en EC es elevada y sus efectos secundarios escasos, descartándose hasta ahora alteraciones en la función cognitiva en situaciones de disminución muy importante de los niveles de colesterol circulante. Además son eficaces en la reducción de la lipoproteína (a), considerada de alto riesgo aterogénico y que hasta el momento no había podido ser disminuida de forma significativa por otras estrategias terapéuticas. Su eficacia y perfil clínico de momento hacen que otros medicamentos con alguna duda en seguridad o peor tolerabilidad estén todavía menos desarrollados, como en el caso de lomitapida y mipomersen (inhibidores de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTP) y de la síntesis de apo B-100 respectivamente), propuestos para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota, que se puede considerar como una enfermedad rara.

En el caso de los medicamentos inhibidores de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (CETP), que aumentan el colesterol HDL, los EC han mostrado que no siempre una buena idea desde el punto de vista fisiopatológico, en este caso la elevación de niveles de colesterol HDL con el intento de prevenir eventos adversos cardiovasculares, se traduce en menor riesgo de morbimortalidad, por lo que en años recientes se ha abandonado la investigación clínica en esta familia.

3. NUTRICIÓN

La investigación en nutrición clínica presenta diferencias notables respecto a la investigación en endocrinología. Predominan los estudios observacionales en lugar de EC aleatorizados, que son considerados tradicionalmente como los de mayor nivel de evidencia científica en medicina.

Las Guías de la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) y las de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), muestran la dificultad en

realizar recomendaciones con alto nivel de evidencia científica dada la escasez de EC aleatorizados, y en muchas ocasiones, las recomendaciones se basan en estudios observacionales, retrospectivos o transversales.

Cuando se realiza un ensayo clínico con un fármaco, a menudo se valora el efecto de un componente químico, con conocidas interacciones con otros fármacos, con objetivos clínicos a corto o medio plazo de duración, en los que suele haber un grupo control, muchas veces ciego, con alto grado de cumplimiento y de seguimiento en el estudio que además tiene nula exposición al fármaco objeto del estudio. Esto no es posible en estudios nutricionales donde los investigadores examinan el efecto de la dieta humana, que es compleja, dinámica, con exposiciones que interactúan constantemente y con unos objetivos evaluables al cabo de varios años e incluso décadas.

En *nutrición comunitaria* no es fácil realizar ensayos prospectivos aleatorizados, y además estos pueden no ser los estudios más adecuados para evaluar el efecto de las modificaciones dietéticas en la salud, dado que requieren tiempos de seguimiento muy prolongados y grandes tamaños muestrales que hacen que sean inviables en la mayoría de las ocasiones. En el caso de algunas enfermedades como el cáncer, los factores nutricionales pueden actuar como protectores o promotores muchos años antes del desarrollo de la enfermedad, por lo que los ensayos prospectivos aleatorizados tampoco son los estudios más oportunos.

Los estudios de cohortes prospectivos a largo plazo son los estudios observacionales más sólidos ya que su naturaleza prospectiva hace que sean menos susceptibles a varios sesgos potenciales, como causalidad reversa, sesgo de recuerdo y sesgo de selección, que se encuentran comúnmente en estudios retrospectivos o transversales.

Habitualmente las conclusiones de los estudios prospectivos observacionales están en consonancia con los resultados proporcionados por EC aleatorizados desarrollados en el mismo campo, pero en ocasiones existen discrepancias sin que ello implique debilidades en los estudios observacionales. Puede ocurrir que el diseño de los dos estudios responda a cuestiones diferentes en poblaciones de estudio también diferentes, y por ello no permitan obtener las mismas conclusiones. Por ejemplo, en estudios de suplementación de vitaminas, los estudios observacionales y los EC difieren en aspectos claves como dosis, formulación (natural en la dieta comparado con suplementos sintéticos), la duración de la suplementación, la frecuencia de las tomas y la población de estudio (población general vs población de alto riesgo) e incluso si se trata de una suplementación en el contexto de prevención primaria o secundaria. Estos aspectos son determinantes para valorar los resultados.

El estudio Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study es un ejemplo de resultados diferentes en función de una exposición crónica en la dieta vs efecto agudo de la suplementación. Las frutas y vegetales ricos en alfa-tocoferol y beta-carotenos se han asociado en estudios observacionales con reducción del riesgo de cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer, pero, cuando se administraron dosis altas de alfa-tocoferol (50 mg/d) y beta-caroteno (20 mg/d) solos o combinados durante 5-8 años en una población finlandesa de más de 29000 fumadores varones, se observó una mayor incidencia de cáncer de pulmón en los que habían recibido la suplementación oral frente a los que no la habían recibido. Es posible que, en poblaciones con deficiencia en la toma de antioxidantes, normalizar esos niveles pueda tener efectos preventivos en el desarrollo de tumores, pero dosis elevadas en suplementación pueden tener efectos negativos, especialmente en poblaciones con alto riesgo de desarrollo de tumores.

El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) es el ensayo clínico nutricional, multicéntrico y aleatorizado de mayor envergadura realizado en España. Incluye un total de 7.447 voluntarios (mujeres entre 60 y 80 años, y hombres entre 55 y 80 años) con un alto riesgo cardiovascular, seguidos una media de 5 años. El objetivo principal es averiguar si la Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos evita la aparición de enfermedades cardiovasculares (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio y/o accidente vascular cerebral), en comparación con una dieta baja en grasa. En ninguna de las intervenciones se realizó una restricción calórica ni se recomendó ejercicio físico. En el estudio PREDIMED se detectaron un total de 288 eventos cardiovasculares. Con un seguimiento de 4,8 años se observó que el riesgo de desarrollar un evento primario era un 30% inferior [HR 0.70, 95% (CI 0.54-0.92)] en aquellos participantes del grupo dieta mediterránea suplementada en aceite de oliva virgen extra y un 28% inferior [HR 0.72, 95% (CI 0.54-0.96)] para el grupo de dieta mediterránea suplementada con frutos secos en comparación con el grupo control. Sin embargo, no se estableció ninguna relación de causa efecto con mortalidad total. Además, con PREDIMED se ha demostrado que aquellos individuos que se adherían a la intervención con Dieta Mediterránea tenían una menor incidencia de otras enfermedades, como la diabetes tipo 2, y algunas de sus complicaciones: síndrome metabólico, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, hipertensión arterial, deterioro cognitivo y cáncer de mama. Los resultados del estudio PREDIMED han tenido una repercusión muy importante a nivel mundial, hasta el punto que la OMS ha catalogado a la Dieta Mediterránea como una dieta protectora ante la aparición de diferentes enfermedades, entre ellas, las enfermedades cardiovasculares y diferentes comorbilidades. Además, gracias a los resultados publicados sobre PREDIMED, en las Guías Dietéticas Americanas se ha reconocido a la Dieta Mediterránea como patrón dietético saludable para prevenir las enfermedades cardiovasculares.

En el caso de otras intervenciones nutricionales, como la suplementación de la dieta o la introducción de algún nutriente específico, también puede ser necesaria la realización de un ensayo clínico aleatorizado, porque en estos casos, se está equiparando la nutrición con un tratamiento farmacológico.

En la *nutrición clínica*, que se ocupa de procurar medidas de soporte nutricional a pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición, el desarrollo de ensayos prospectivos aleatorizados es complejo por problemas éticos y también de calidad del estudio. Desde el punto de vista ético, no es aceptable que el grupo control no reciba soporte nutricional si lo precisa y a nivel científico los cambios en parámetros clínicos y bioquímicos que pueden aparecer en la evolución de los pacientes están interferidos por la evolución de la propia enfermedad y por otros tratamientos que esté recibiendo el paciente a parte del soporte nutricional.

Así mismo, la calidad de estos ensayos se ve afectada por varias cuestiones:

- Tamaño muestral pequeño que condiciona insuficiente poder estadístico.
- Resultados orientados a variables secundarias como niveles de proteínas o cambios en parámetros antropométricos y que no necesariamente significan un beneficio clínico para el paciente.
- Dificultad para generalizar los resultados cuando estos se obtienen de un único hospital, ya que, el tipo de pacientes, tratamientos recibidos, actividad de los servicios, puede ser diferente de un centro a otro.

- La insuficiente incentivación para la publicación de resultados negativos, que cada vez se trata de controlar más.

Aún con todas estas limitaciones, se han desarrollado EC que nos han permitido obtener niveles altos de evidencia científica y que han provocado cambios en el abordaje nutricional de determinadas patologías. Un ejemplo de este tipo de ensayos es el llevado a cabo sobre la utilización de fórmulas nutricionales con inmunonutrientes en pacientes que van a ser intervenidos de cáncer del aparato gastrointestinal superior y de cáncer faríngeo. Uno de los primeros ensayos de este tipo de fórmulas incluyó 150 pacientes con desnutrición importante a los que se administró 1 l de fórmula oral, enriquecida con inmunonutrientes en su domicilio durante 7 días. Hubo tres grupos: grupo de control, que recibió nutrición convencional (grupo 1); grupo que recibió suplementación oral de 1 l de fórmula enriquecida con inmunonutrientes en el preoperatorio y nutrición convencional en el posoperatorio (grupo 2), y grupo que recibió inmunonutrición oral en el preoperatorio y el postoperatorio (grupo 3). El número de complicaciones disminuyó en el grupo 2, y la disminución fue más significativa en el grupo 3. Las complicaciones totales disminuyeron del 42 al 28% en el grupo 2, y al 18% en el grupo 3. En un reciente metanálisis sobre inmunonutrición preoperatoria en cirugía mayor abdominal que incluye 83 ensayos prospectivos aleatorizados con un total de 7.116 pacientes se concluye que el uso de fórmulas inmunomoduladoras en el preoperatorio disminuye todas las complicaciones, disminuye la tasa de infecciones y la estancia media hospitalaria, comparadas con el grupo control, no observándose descenso en la mortalidad. Estos hallazgos provocaron un cambio en las guías de práctica clínica de la ESPEN que a partir del año 2006 incluyen que “las fórmulas inmunomoduladoras son superiores a las fórmulas estándar en cirugía mayor por cáncer gastrointestinal y cirugía mayor por cáncer de cabeza y cuello y en pacientes politraumatizados” con un grado de recomendación A, la más alta en cuanto a evidencia científica.

A diferencia de los EC, la legislación de los estudios observacionales es menos estricta. No suele ser obligatoria la existencia de seguro, tradicionalmente no se exige informe del comité de ética de investigación clínica si se emplean registros preexistentes que no contengan datos de carácter personal, y en algunos casos puede ser obviado el consentimiento informado del paciente. El estudio no debe interferir en la actividad asistencial, ni alterar la prescripción del investigador. En temas de nutrición oral o enteral no existe una legislación que regule el desarrollo de proyectos de investigación. Los productos dietoterápicos no son fármacos, se definen como “alimentos destinados a usos médicos especiales” y están incorporados en el Registro General Sanitario de Alimentos. Aun así, hoy en día suele requerirse la aprobación por el comité de ética de todos los estudios sobre nutrición oral y enteral, y en la actualidad existen más de 2500 estudios registrados en la plataforma clinicaltrials.gov con la identificación de “malnutrición”.

Bibliografía

- Black D. M., Rosen C. J. (2016). Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*, 374(3), 254-62. doi: 10.1056/NEJMcp1513724.
- Calleja A., Pintor, B., Alejo, M., Vidal, A. (2017). Nutrición e Investigación. En A. de Luis, B. Guerrero, P. P. García Luna y G. Olveira (Eds.), *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo* (pp. 951-963). Toledo: Aula Médica.
- Drucker D. J (2021). Transforming type 1 diabetes: the next wave of innovation. *Diabeteología*, 64:1059–1065. doi: 10.1007/s00125-021-05396-5.
- Salas-Salvadó, J. y Mena-Sánchez, G. (2017). El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED. *Nutrición clínica en medicina*, 11, 1-8. doi: 10.7400/NCM.2017.11.1.5046.
- Standards of Medical Care in Diabetes (2021). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Diabetes Care*, 44(Suppl. 1), S111–S124
- Molitch M. E. (2017). Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*, 317(5), 516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
- Nissen S. E., Wolski K. (2007). Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*, 356, 2457-2471. doi: 10.1056/NEJMoA072761.
- Valerio, L., Pieruzzi, L., Giani, C., Agate, L., Bottici, V., Lorusso, L., Cappagli, V., Puleo, L., Matrone, A., Viola, D., Romei, C., Ciampi, R., Molinaro, E y Elisei, R. (2017). Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art. *Clinical Oncology*, 29, 316-324. doi: 10.1016/j.clon.2017.02.009.

CAPÍTULO 7. ENSAYOS CLÍNICOS. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Francisco Arnaiz de las Revillas. Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Universidad de Cantabria

Claudia González-Rico. Técnico de apoyo a la investigación / Study Coordinator del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Universidad de Cantabria

M. Carmen Fariñas. Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Universidad de Cantabria

Las enfermedades infecciosas han producido un enorme impacto sobre la salud del ser humano, generando a lo largo de la historia miles de millones de muertes y una gran morbilidad. De ahí, la importancia de contar con una investigación en esta área, con recursos suficientes y necesarios, que nos permita estar preparados para dar respuesta a las amenazas que la aparición de nuevos microorganismos supone para la población mundial; sirva de ejemplo la pandemia que vivimos por la aparición del SARS-CoV-2.

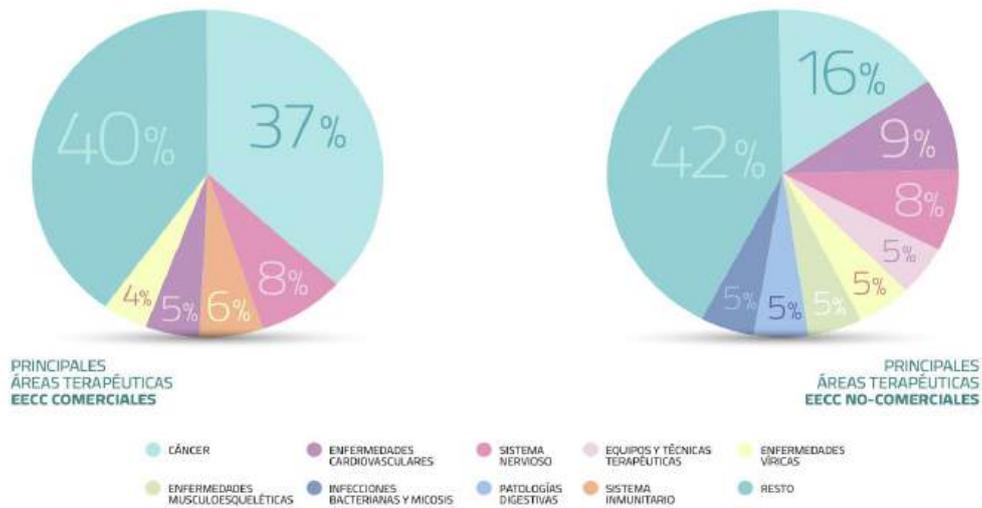
Existen dos principios básicos que pueden aplicarse a cualquier tipo de investigación: 1) es una actividad necesaria para el éxito de cualquier estrategia que tenga como objetivo mejorar la salud de los ciudadanos y 2) no es posible una investigación de calidad sin práctica médica de calidad, y viceversa (1, 2).

Podemos abordar la investigación biomédica de distintas formas: Investigación básica o preclínica, Investigación clínica o Investigación epidemiológica, en Salud Pública o Servicios de Salud. Dentro de esta investigación los ensayos clínicos comerciales y no comerciales juegan un papel importante en todas las áreas terapéuticas y dentro de estas en las Enfermedades Infecciosas. Sin embargo, dicha investigación, en España, era minoritaria hasta la aparición de la infección por SARS-CoV-2, en la que se ha dado un gran impulso, al menos en lo que se refiere a la investigación en infecciones víricas.

El Registro Español de Estudios Clínicos (REec), creado el 1 de enero de 2013, contiene información de todos los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España desde entonces (3). En el análisis publicado hasta 2019 revela que el 35% de los ensayos clínicos que se realizan en España son sobre terapias oncológicas, seguidos por las enfermedades del Sistema Nervioso con un 8%, las patologías del Sistema Inmune con un 6%, las Enfermedades cardiovasculares con un 5% y de las Enfermedades Infecciosas de etiología vírica con un 4%. Estas cinco áreas incluyen el 60% de los ensayos clínicos comerciales, donde la cifra de ensayos para cáncer asciende al 37%, mientras que otras son llamativamente minoritarias, como el área de infecciones bacterianas y micosis que tan solo ocupa un 1,9% del total. En los ensayos clínicos no comerciales existe un mayor reparto en distintas áreas terapéuticas, en comparación con los comerciales. Sin embargo, el cáncer sigue siendo el área mayoritaria con un 15,9% de ensayos no comerciales; seguido de patologías cardiovasculares (9,3%), del Sistema Nervioso (7,6%), de las enfermedades víricas (5,3%), de las Enfermedades musculoesqueléticas (5,3%) y de las Patologías Digestivas (5%) (4).

Llama la atención que la investigación en nuevos antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas junto con las enfermedades fúngicas, reciban poca atención y representen un 4,5% del total de los estudios clínicos. Estos datos, ponen en evidencia "lo necesario que es reequilibrar la agenda de investigación y revisar sus prioridades para asegurar que los avances lleguen a todas las enfermedades, no solo a las que generan más beneficios económicos" (4) (Figura 1).

Figura 1: Principales áreas terapéuticas de Ensayos Clínicos (EECC) comerciales y no comerciales



A continuación, revisaremos algunos de los Ensayos Clínicos que se han realizado en los últimos 5 años o se están realizando en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

ENSAYOS CLINICOS NO COMERCIALES

- **Ensayo ENTHERE. EudraCT (2013-004838-15) (P113/01191):**
"Oral decontamination with colistin plus neomycin in solid organ transplant recipients colonized by multidrug-resistant Enterobacteriales: a multicentre, randomized, controlled, open-label, parallel-group clinical trial".

En pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, especialmente durante el primer mes tras el trasplante, hay un mayor riesgo de presentar infecciones por microorganismos multirresistentes (MMR) (5,6). La colonización rectal por enterobacterias multirresistentes se ha descrito como un factor de riesgo para presentar infecciones por estos microorganismos (7,8). Con el propósito de conocer los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por MMR en pacientes trasplantados se ha llevado a cabo el estudio ENTHERE (P113/01191), liderado por nuestro grupo de investigación del IDIVAL, habiéndose realizado durante el pasado año el análisis de los datos obtenidos y que de momento ha dado lugar a 3 artículos científicos ya publicados (9-11) y otro en proceso de revisión.

En este estudio se incluyó un Ensayo Clínico que tenía como objetivo investigar la eficacia de la administración de antibióticos no absorbibles para reducir las infecciones por MMR en pacientes receptores de trasplante de órganos sólido (10).

Se trata de un Ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado, en el que el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) ha sido el centro coordinador. Además del HUMV, participaron otras 4 unidades de trasplante Nacionales como son el Hospital Universitario de Cruces, el Hospital Clinic Universitari (Barcelona), el Hospital Universitario Gregorio Marañón y el Hospital Universtario Ramón y Cajal.

El ENTHERE ha sido financiado y apoyado por el Plan Nacional de I+D+I y el Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones sanitarias 13/01191, concedido a la Investigadora Principal del Proyecto la Dra. Carmen Fariñas Álvarez, responsable del grupo de “Epidemiología y Mecanismos Patogénicos y Moleculares de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica” del IDIVAL). Además por la Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, por el Ministerio Español de Economía y Competitividad y por la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015) y (REIPI RD16/0016).

Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años a los que se les había realizado un trasplante renal, hepático o combinado renal/hepático o renal/páncreas y estaban colonizados a nivel rectal por enterobacterias multirresistentes en el momento del pretrasplante, en el día +7 o en el día +14 tras el trasplante. Se incluyeron pacientes desde Agosto de 2014 hasta Mayo de 2018. Los pacientes aleatorizados en el brazo de tratamiento descolonizador recibieron tratamiento con colistina y neomicina oral durante 14 días, tratamientos que no se absorben por vía digestiva, el otro grupo de pacientes no recibió tratamiento. Se incluyeron 105 pacientes en el Ensayo Clínico de entre los cuales 53 recibieron tratamiento con intención de descolonización y 52 no lo recibieron. No se objetivó una disminución significativa del riesgo de infección por enterobacterias multirresistentes en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento (Infecciones en el grupo de tratamiento descolonizador 9,4%; 5/53 vs 13,5%; 7/52 con un RR del 0,7 (IC95% 0,24-2,08; p=0,517)). Tres pacientes del grupo que recibió tratamiento desarrolló resistencia a la colistina frente a 1 paciente del grupo control. En el grupo que recibió tratamiento descolonizador un 22,7% (12/53) presentaron diarrea frente a un 3,8% (2/52) del grupo control (p=0,005).

Por tanto, no se objetivó una reducción de riesgo de infecciones por enterobacterias multirresistentes entre los pacientes que recibieron tratamiento descolonizador y sin embargo si se observaron más efectos adversos como la diarrea y un aumento de resistencia a la colistina en este grupo, por lo que no se recomienda en la práctica clínica este tratamiento antibiótico con el objetivo de la descolonización y disminuir infecciones por MMR en los pacientes trasplantados (10).

- **BRACE. NCT (04327206):** “BCG vaccination to Reduce the impact of COVID-19 in healthcare workers following Coronavirus Exposure (BRACE) Trial”.

El estudio BRACE esta financiado por el Murdoch Children’s Research Institue (MCRI) que tiene su sede en el Royal Children’s Hospital en Melbourne. El MCRI es el instituto de investigación de salud infantil más grande de Australia y uno de los tres primeros a nivel mundial gracias a su calidad e impacto en la investigación. En España se encuentran involucrados en este estudio varios centros de la REIPI y a nivel nacional está monitorizado

por el grupo de Investigación Clínica de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).

Este estudio es un Ensayo fase III, de dos grupos, multicéntrico, internacional, aleatorizado y controlado con placebo que incluirá hasta 7244 trabajadores de la salud.

El objetivo principal del estudio es determinar si la vacuna de la BCG en comparación con el placebo reduce la incidencia de la enfermedad COVID-19 durante los 6 meses posteriores a la aleatorización, en trabajadores sanitarios expuestos al SARS-CoV-2. Además, también tiene como objetivo principal determinar si la vacuna BCG reduce la incidencia de COVID-19 grave durante los 6 meses siguientes.

La aleatorización de los sanitarios incluidos y la vacunación se han llevado a cabo en cada centro participante. Los participantes fueron asignados al azar a recibir la vacuna BCG o una solución de NaCl al 0,9% como placebo. Los sanitarios están siendo seguidos en el momento actual hasta los 12 meses desde la inclusión en el estudio. Desde una aplicación descargada en sus "smartphones" reciben notificaciones que pueden ser diarias cuando tienen sintomatología compatible con la COVID-19. Además, reciben encuestas para identificar y detallar la sospecha de infección por COVID-19. En el HUMV se han incluido 58 participantes en este ensayo y nos encontramos en el periodo de seguimiento.

ENSAYOS CLINICOS COMERCIALES

- **Ensayo FLAIR. EudraCT (2016-001646-25):** *"A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants"*.

El Ensayo FLAIR es uno de los Ensayos Clínicos que evalúa la eficacia y seguridad de tratamiento intramuscular con cabotegravir "Long Acting" (un inhibidor de la integrasa) y rilpivirina "Long Acting" (un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos).

El tratamiento antirretroviral ha aumentado la esperanza de vida de los pacientes con infección por VIH convirtiéndolo en una patología crónica que requiere tratamiento a diario. La toma de medicación a diario de forma prolongada se puede ver relacionada con fallos de adherencia, contribuir a la persistencia del estigma y al fracaso terapéutico (12, 13). En el momento actual las biterapias se han aceptado como una opción para el TARGA y los fármacos "long acting" son una buena alternativa para evitar la toma de medicación a diario.

El objetivo del estudio FLAIR fue demostrar la no inferioridad del tratamiento con cabotegravir y rilpivirina intramuscular frente a la continuación con tratamiento por vía oral en pacientes en los que se había conseguido una supresión virológica con tratamiento de inducción por vía oral con dolutegravir/abacavir/lamivudina. Para ello se realizó un Ensayo Clínico fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto de no inferioridad. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con una carga viral de VIH > 1000 c/ml y que no hubiesen recibido tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) previamente. Los pacientes recibieron tratamiento por vía oral durante 20 semanas con dolutegravir/abacavir/lamivudina, posteriormente se aleatorizaron (1:1) a continuar con la

misma terapia por vía oral o a cambiar a cabotegravir y rilpivirina por vía oral durante un mes y posteriormente intramuscular una vez al mes.

A las 48 semanas, se objetivo una carga viral de VIH de más de 50 c/ en 6 de 283 participantes (2,1%) que recibieron cabotegravir y rilpivirina “long acting” y en 7 de 283 (2,5%) que continuaron con terapia oral (IC del 95%, -2,8 a 2,1), cumpliendo el criterio de no inferioridad del objetivo primario. De los participantes que recibieron terapia “long acting”, el 86% informó de reacciones en el lugar de la inyección (duración media, 3 días; gravedad leve o moderada en el 99% de los casos). El 91% de los pacientes prefirió la terapia de acción prolongada en la semana 48.

Por lo tanto, como conclusión del estudio FLAIR podemos decir que la terapia con cabotegravir de acción prolongada más rilpivirina no fue inferior a la terapia oral con dolutegravir-abacavir-lamivudina. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron frecuentes (14) .

- **Estudio Therevance. EudraCT (2014-004372-27):** “A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Clinical Trial of Telavancin Versus Standard Intravenous Therapy in the Treatment of Subjects with *Staphylococcus aureus* Bacteremia Including Infective Endocarditis”.

La telavancina es un antibiótico lipoglucopeptido bactericida que es activo contra bacterias grampositivas, incluyendo el *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La telavancina presenta efecto bactericida dependiente de la concentración a través de un mecanismo de acción dual (inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y alteración de la función de barrera de la membrana celular bacteriana), lo que puede ayudar a minimizar el potencial de selección de resistencia (15).

El objetivo principal de este estudio fue comparar la eficacia de la telavancina con la terapia intravenosa estándar en el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) o *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), incluyendo la endocarditis infecciosa derecha. Como objetivos secundarios se evaluaron la seguridad y tolerabilidad de la telavancina en comparación con la terapia intravenosa estándar en el tratamiento de la bacteriemia por SASM/SARM y los perfiles farmacocinéticos de telavancina y vancomicina en sujetos con bacteriemia SASM/SARM.

Este es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, de no inferioridad de telavancina versus terapia estándar (es decir, vancomicina, daptomicina o un antibiótico β -lactámico con actividad antiestafilocócica) en el tratamiento de pacientes con bacteriemia complicada por SARM. El criterio principal de valoración de la eficacia es el resultado clínico (éxito o fracaso).

Los sujetos con bacteriemia confirmada por *S. aureus* fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir telavancina o terapia intravenosa estándar.

En el momento actual se encuentra en fase de análisis de resultados, pendiente de publicación de los mismos.

- **Estudio Neputno. NCT (04784559).** *“Trial to Determine the Efficacy/Safety of Plitidepsina vs Control in Patients With Moderate COVID-19 Infection (Neputno)”*.

La plitidepsina es un fármaco autorizado en Australia para el tratamiento del mieloma múltiple. Se ha analizado su actividad antiviral en una línea celular de hepatoma humano infectada con el virus HCoV-229E-GFP, un virus similar al virus SARS-CoV-2.

El estudio Neputno es un Ensayo de fase 3 multicéntrico, abierto y controlado en el que los adultos que requieran ingreso hospitalario y suplementación de oxígeno para el tratamiento de la infección moderada por COVID-19 serán aleatorizados en 1: 1: 1 a recibir plitidepsina 1,5 mg, plitidepsina 2,5 mg y control.

Para este Ensayo el HUMV ha sido seleccionado como centro participante y estamos pendientes de los trámites necesarios para iniciar el reclutamiento.

Bibliografía

1. National Center for Research Resources. A Plan for the National Center for Research Resources: 1998-2003. Bethesda; 1999.
2. Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, 2004-2007. Ministerio de Ciencia y Tecnología. Noviembre, 2003.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). REEC - Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
4. Irene Bernal y Eva Iráizoz. La investigación clínica en España: un perfil de los ensayos clínicos a través de su registro. Fundación Salud por Derecho, junio de 2020.
5. Zhong L, Men T-Y, Li H, Peng Z-H, Gu Y, Ding X, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors. *J Infect.* 2012; 64:299-310.
6. Muñoz P, Fernández NS, Fariñas MC. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30 Suppl 2:10-8.
7. Alevizakos M, Kallias A, Flokas ME, Mylonakis E. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in solid organ transplantation: A meta-analysis and review. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2017;19(4).
8. Errico G, Gagliotti C, Monaco M, Masiero L, Gaibani P, Ambretti S, et al. Colonization and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in liver and lung transplant recipients and donor-derived transmission: a prospective cohort study conducted in Italy. *Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 25:203-9.
9. Ramos-Vivas J, Chapartegui-González I, Fernández-Martínez M, González-Rico C, Fortún J, Escudero R, et al. Biofilm formation by multidrug resistant Enterobacteriaceae strains isolated from solid organ transplant recipients. *Sci Rep* 2019;9(1):8928.

10. Fariñas MC, González-Rico C, Fernández-Martínez M, Fortún J, Escudero-Sanchez R, Moreno A, et al. Oral decontamination with colistin plus neomycin in solid organ transplant recipients colonized by multidrug-resistant Enterobacterales: a multicentre, randomized, controlled, open-label, parallel-group clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2020;24:S1198-743X(20)30776-X.
11. Ramos-Vivas J, Chapartegui-González I, Fernández-Martínez M, González-Rico C, Barrett J, Fortún J, et al. Adherence to Human Colon Cells by Multidrug Resistant *Enterobacterales* Strains Isolated From Solid Organ Transplant Recipients With a Focus on *Citrobacter freundii*. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:447.
12. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav* 2011;15:1381-96.
13. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS* 2008 ; 22:75-82.
14. Swindells S, Andrade-Villanueva J-F, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med* 2020; 382: 1112-23.
15. Das B, Sarkar C, Das D, Gupta A, Kalra A, Sahni S. Telavancin: a novel semisynthetic lipoglycopeptide agent to counter the challenge of resistant Gram-positive pathogens. *Ther Adv Infect Dis* 2017;4:49-73.

CAPÍTULO 8. ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN NEUMOLOGÍA

Pilar Alonso Lecue. Doctora en Biología Molecular. Técnico Superior de apoyo a la Investigación. IDIVAL, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

José Manuel Cifrián Martínez. Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL.

1. INVESTIGACIÓN EN NEUMOLOGÍA

Los ensayos clínicos en Neumología han estado ligados tradicionalmente a la patología de la vía aérea: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma bronquial. Estos ensayos han sido realizados en la mayoría de los centros españoles.

Son pocos los hospitales que han apostado por patologías menos prevalentes en las que es preciso un mayor grado de especialización por las dificultades que lleva el reclutamiento de pacientes con estas características, en los que poder participar en un ensayo supone, la mayoría de las veces, tener acceso a un futuro tratamiento en patologías graves con una elevada morbi-mortalidad y que en muchos casos han de finalizar en un trasplante pulmonar (TP).

Desde esta perspectiva el Servicio de Neumología del HUMV apostó decididamente por la realización de ensayos clínicos en lo que podemos considerar como “enfermedades raras”, en relación con patologías que son causa de trasplante pulmonar.

Durante muchos años, la principal indicación de TP, tanto en España como en el mundo, fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, en los últimos años la principal indicación de TP ha sido las enfermedades intersticiales difusas. En nuestro país, en 2019, las enfermedades intersticiales supusieron el 42% de las indicaciones de TP, seguido de la EPOC con un 37%, la fibrosis quística/bronquiectasias con un 9%, el grupo de otras patologías con un 5%, los retrasplantes con un 4%, y por último la hipertensión pulmonar con un 3%.

En lo que respecta al pulmón, según datos del registro internacional de trasplantes de corazón y pulmón International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), se han realizado un total de casi 70.000 trasplantes pulmonares en el mundo desde que existen registros. En España, a fecha de 01/01/2020 se han registrado un total de 5.239 trasplantes pulmonares, consiguiéndose en 2019 un máximo histórico con 419 trasplantes pulmonares (8,9 pmp), realizados en los 7 centros acreditados para su realización en adultos: Hospital Universitario da Coruña (A Coruña, Galicia), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander, Cantabria), Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona, Cataluña), Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, Comunidad de Madrid), Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid, Comunidad de Madrid), Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, Comunidad Valenciana), Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba, Andalucía).

El proceso de trasplante pulmonar del Hospital Marqués de Valdecilla se desarrolla desde Abril de 1997 y fue designado centro de referencia CSUR por el Ministerio de Sanidad en Junio de 2009, manteniendo dicha acreditación hasta la actualidad.

El Sistema de Gestión de la Calidad del proceso de Trasplante de Pulmón se encuentra implantado en base a la norma ISO 9001:2015, habiendo sido reacreditado en 2020.

Desde su inicio en 1997 este equipo ha realizado aproximadamente 650 trasplantes pulmonares, en todas las patologías posibles, incluyendo la fibrosis quística, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y enfisema. En la actualidad se hace una media de 40-45 trasplantes pulmonares anuales con datos de supervivencia que son reportados a la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y a ISHLT.

El compromiso del equipo de Neumología es inequívoco con enfermedades poco prevalentes y así se ha demostrado con su vinculación a la fibrosis quística, fibrosis pulmonar y a la hipertensión pulmonar y su reciente solicitud para formar parte del Grupo Europeo de Enfermedades Raras *ERN- Lung*.

El Servicio de Neumología recibe anualmente 150 peticiones de valoración de pacientes de otras comunidades autónomas como candidatos a trasplante, procedentes de Asturias, Castilla León, País Vasco, Navarra y La Rioja.

En Febrero de 2017 se concedió por parte de SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) la acreditación como Unidad Especializada Multidisciplinar de Alta Complejidad de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) con categoría de excelente al equipo que atiende la patología intersticial pulmonar en el Hospital Marqués de Valdecilla (Neumología, Cirugía Torácica, Anatomía Patológica, Radiodiagnóstico, Reumatología).

Está consolidada también en HUMV la Unidad de Hipertensión Pulmonar como centro de referencia, siendo valorados y tratados pacientes remitidos de otros centros del Norte de España.

2. HIPERTENSIÓN PULMONAR. NUEVAS MOLÉCULAS.

Se define Hipertensión Pulmonar (HP), como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg. La Hipertensión Pulmonar tipo I, Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), es una enfermedad crónica y progresiva, de baja prevalencia, pero de elevada mortalidad. Desde el punto de vista hemodinámico, se define como el aumento de la PAPm ≥ 25 mmHg, y una presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg.

Hay varios mecanismos patogénicos involucrados en la HAP, que conducen de manera progresiva a la obliteración de la luz del endotelio vascular pulmonar, secundaria a la proliferación de la capa media e íntima de los vasos, que lleva al aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y posterior aumento de la presión arterial pulmonar y fallo cardiaco derecho.

Las terapias aprobadas actualmente, actúan principalmente sobre tres vías que afectan a la función endotelial:

- las vías de la prostaciclina y el óxido nítrico (ON), que están sub-expresadas en pacientes con HAP, dando lugar a una menor producción de agentes vasodilatadores.
- la vía de la endotelina, que está sobre-expresada en pacientes con HAP, dando lugar a una mayor expresión de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas como la propia endotelina y Tromboxano A2 (TxA2)

Este desequilibrio en los mediadores vasoactivos juega un papel crítico en el desarrollo y progresión de los cambios patológicos proliferativos obstructivos de las arterias pulmonares distales, ya que el desbalance entre los distintos mediadores hace que se favorezcan los efectos de vasoconstricción, inflamación, proliferación celular y trombosis vascular, frente a los que ejercen el mecanismo contrario.

Debido a la naturaleza progresiva de la HAP, es fundamental que la enfermedad se diagnostique temprano con una clasificación precisa. Los pacientes con HAP también deben someterse a una evaluación exhaustiva para determinar la gravedad de la enfermedad y el riesgo futuro, e idealmente tener acceso al tratamiento en centros de atención especializada.

La HAP es un trastorno poco común que se encuentra en 15 a 50 personas por millón en los Estados Unidos y Europa. Generalmente, la HAP afecta a mujeres de entre 30 y 60 años. Actualmente, no existe cura y la mayoría de los pacientes con PAH desarrollan disfunción del corazón derecho que conduce a la muerte. Los pacientes con HAP también deben someterse a una evaluación exhaustiva para determinar la gravedad de la enfermedad y el riesgo futuro, e idealmente tener acceso al tratamiento en centros de atención especializada.

Es de vital importancia, la búsqueda de nuevas vías moleculares, que den lugar a fármacos que permitan una mejor calidad de vida en estos pacientes. Es necesario el desarrollo de terapias que pueden revertir la remodelación vascular pulmonar, característica de esta patología, inhibir la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia.

En la actualidad, se están desarrollando, ensayos clínicos, con nuevas moléculas, cuyos resultados en fases tempranas, son muy prometedores.

Sotatercept

Sotatercept es una molécula en investigación, que ha demostrado resultados muy prometedores en ensayos clínicos fase II (Ensayo Pulsar); se están desarrollando en la actualidad, varios ensayos fase III, para demostrar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Está descrito, que las mutaciones en el gen *BMPR2* (*bone morphogenetic protein receptor type 2*), son la causa más frecuente de HAP. Este gen, codifica una proteína denominada receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMPR2). Además, se sabe, que la vía de señalización en la que está involucrada la proteína BMPR2, es también importante en el desarrollo de la enfermedad en pacientes que no presentan la mutación en el gen descrito. La cascada de proteínas en la que participa BMPR2, tienen un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad endotelial de las arterias pulmonares. Las mutaciones que reducen la señalización de esta cascada promueven disfunción endotelial, incremento de proliferación celular y remodelación vascular pulmonar.

Sotatercept es una proteína de fusión, compuesta por un dominio extracelular del receptor de activina humana tipo IIA fusionado al dominio Fc de IgG1 humana. Sotatercept actúa como

un ligando trampa para los miembros de la superfamilia TGF- β , restaurando así el equilibrio entre el efecto proliferativo de la activina y el efecto antiproliferativo de la vía BMP.

En el ensayo PULSAR, pacientes con HAP tipo I, tras 24 semanas de tratamiento con Sotatercept, y manteniendo su terapia habitual en ambos grupos (placebo y no placebo), la disminución en la RVP fue significativamente mayor en el grupo tratado con sotatercept que la reducción vista en pacientes con placebo. Además, se comprobó mejoría en la capacidad de hacer ejercicio (medido por la prueba de caminar de los 6 minutos, T6MW) así como disminución en los niveles de NT-proBNP.

Zamicastat

Zamicastat es un inhibidor reversible de la dopamina β -hidroxilasa periférica (D β H), que previene la conversión de dopamina (DA) a noradrelanina (NE) en tejidos inervados por el sistema nervioso simpático (SNS), reduciendo su conducción. Zamicastat es un inhibidor periférico, que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no presenta efectos a nivel del sistema nervioso central.

La evidencia clínica y experimental describen una relación entre HAP y SNS, indicando que la HAP puede estar mediada, al menos en parte, por una hiperactivación del SNS. Una estrategia para la modulación de esta enervación simpática es reducir la biosíntesis de la D β H, la enzima que cataliza la conversión de DA a NE en terminaciones nerviosas simpáticas.

Basándose en los prometedores resultados experimentales de Zamicastat, y la necesidad de nuevas terapias con nuevos mecanismos de acción para el tratamiento de la HAP, el efecto del zamicastat, como terapia adyuvante en pacientes con HAP, puede tener buenos resultados. Para ello, en la actualidad hay dos ensayos clínicos en marcha, BIA-51058-201 y BIA-51058-202, que evalúan el perfil farmacocinético, la seguridad y la tolerabilidad de diferentes dosis de Zamicastat.

Seralutinib

El aumento en la señalización del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (RFCDP) se ha visto fuertemente asociado con el desempeño de un papel trascendental en la patogénesis de la HAP por múltiples razones. Estas razones incluyen la expresión del RFCDP y sus ligandos en el tejido pulmonar humano con HAP, la eficacia de los inhibidores de la vía del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) en modelos animales de HAP, y la observación de que el imatinib —un RFCDP administrado por vía oral y un inhibidor de la cinasa homólogo del oncogén del virus de la leucemia murina de Abelson (Abl)— mejoró la hemodinámica cardiopulmonar en pacientes con HAP en estudios de fase II y III.

Los datos obtenidos con el modelo animal ponen de manifiesto, que inhibir la vía del RFCDP puede prevenir o revertir la proliferación celular del revestimiento de la íntima de las arterias pulmonares, una característica clave de la HAP. Por consiguiente, los fármacos que exploran esta vía pueden proporcionar un beneficio clínico distinto al beneficio observado con los vasodilatadores aprobados actualmente para el tratamiento de la HAP. Si bien los estudios sobre el imatinib como tratamiento para la HAP han demostrado este concepto, el imatinib se asoció con una mala tolerabilidad y con efectos secundarios graves, lo que sugiere que, si bien explorar la vía del FCDP fue fundamental como un posible tratamiento para la HAP, sería mucho mejor contar con un fármaco que ofreciera un margen terapéutico perfeccionado.

Tomando como punto de partida este razonamiento, el fármaco Seralutinib, se desarrolló como un inhibidor de la cinasa del RFCDP de moléculas pequeñas extremadamente potente que está formulado para administrarse por inhalación para controlar la exposición sistémica y, en consecuencia, mejorar la tolerabilidad y el perfil de efectos secundarios de esta clase de fármacos. Se ha desarrollado un ensayo clínico fase II, controlado por placebo y con doble enmascaramiento, para evaluar la eficacia y seguridad de la molécula.

3. FIBROSIS PULMONAR. NUEVAS MOLÉCULAS.

Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), es la forma más común de Neumonía Intersticial Idiopática. Es una enfermedad pulmonar crónica y progresiva, caracterizada por una irreversible pérdida de la arquitectura y función pulmonar.

FPI se caracteriza por una disminución en la función pulmonar, y suele manifestarse con disnea y tos. Los síntomas resultan de un proceso fibrótico orquestado por células epiteliales alveolares que lideran un incremento de la migración, proliferación y diferenciación de los fibroblastos pulmonares.

Actualmente no hay cura para la FPI, y únicamente están comercializadas dos moléculas con indicación para esta patología:

- Pirfenidona es un derivado sintético de la pyridona, aprobado para el tratamiento de la FPI en 2014. Se administra por vía oral, y se le adjudican propiedades antifibróticas y antiinflamatorias, documentadas en ensayos clínicos. Enlentece la progresión de la fibrosis, modulando la transcripción de procolágeno y limitando la citoquina TGF- β . Que induce la activación de los fibroblastos y su diferenciación en miofibroblastos, un proceso que compromete la función pulmonar.
- Nintedanib, se administra por vía oral, es un derivado biodisponible de la indolina, que inhibe el receptor del factor de crecimiento tirosin kinasa del endotelio vascular. Tiene efectos anti-fibróticos, antiangiogénicos y antiinflamatorios

La única opción de tratamiento que incrementa la supervivencia en FPI es el trasplante pulmonar. De ahí, la gran importancia del desarrollo de nuevas moléculas, para tratar esta limitante enfermedad. En la actualidad, nuevas vías de investigación están abiertas en la búsqueda de nuevos tratamientos efectivos para la fibrosis pulmonar. Los discutimos a continuación.

TD139

Galactina-3 (Gal-3), es un β -galactósido que se une a la lecitina de los mamíferos, ha demostrado su potencial pro-fibrótico, modulando la actividad de fibroblastos y macrófagos en tejidos crónicamente dañados.

TD139, es una pequeña molécula, diseñada específicamente para modular la respuesta fibrogénica del tejido dañado. Se ha diseñado en una formulación inhalada, que se libera directamente en el tejido pulmonar dañado, limitando una potencial toxicidad sistémica.

Los resultados de esta molécula en ensayos clínicos fases I, demostraron que es un fármaco bien tolerado. Se están llevando a cabo ensayos clínicos en fase II.

Pamrevlumab

Pamrevlumab es un anticuerpo monoclonal, en concreto, una IgG humana recombinante, que se une al factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), y que está siendo desarrollado para el tratamiento de enfermedades en las que la fibrosis tiene un rol patogénico principal, tales como hepatitis inducida por fibrosis hepática, fibrosis pulmonar idiopática, ciertos cánceres fibróticos, así como en la Distrofia muscular de Duchenne.

Está ampliamente descrito el papel de CTGF como mediador central en el proceso de fibrosis, lo que sugiere, que pamrevlumab, pueda tener un papel relevante, interfiriendo con la actividad de CTGF, y por ello, previniendo o revirtiendo el daño fibrótico en el pulmón.

Varios ensayos clínicos se han desarrollado ya con esta molécula, con buenos resultados preliminares, siendo un fármaco bien tolerado.

BMS-986278

BMS-986278, es un potente antagonista total del receptor de ácido lisofostatídico, concretamente del subtipo 1 (LPA₁). Varias publicaciones, implican la vía de este receptor LPA₁, en las patologías fibróticas, pudiendo ser diana terapéutica para distintos tratamientos.

Esta descrito, que el ácido lipofostatídico (LPA), participa en varios procesos básicos celulares implicados en reparación de daño (supervivencia/apoptosis, proliferación, migración y contracción), y puede regular la transición de una cicatrización normal, a una cicatrización aberrante como la que ocurre en los procesos fibróticos, que se caracterizan, sobretudo, por un depósito excesivo de matriz extracelular. El ácido lipofostatídico, realiza sus efectos fisiológicos, uniéndose al receptor LPA₁.

Se han detectado niveles elevados de LPA en lavados broncoalveolares de pacientes con FPI. Además, en pacientes con FPI, se han detectado niveles elevados de autotaxina, la principal enzima encargada de la producción extracelular de LPA.

Todos estos datos, sugieren que antagonizando el receptor LPA₁, puede resultar beneficioso en el tratamiento de pacientes con FPI. Existen ensayos clínicos en fase II, que demuestran una menor pérdida de función pulmonar (medida por FVC) en pacientes tratados con antagonistas del receptor LPA₁, como el BMS-986020 comparado con placebo. En la actualidad, nuevos ensayos clínicos están iniciando su desarrollo.

PRM-151

Pentatrexina-2 (PTX-2) es una proteína endógena reconocida por el receptor PRR cuya función es regular la activación y diferenciación de monocitos. Hay evidencias recientes que atribuyen a la PTX-2 un importante rol en la regulación de procesos preventivos de la cicatrización. PTX-2, se une a receptores FcγRs de monocitos, promoviendo su diferenciación en macrófagos reguladores, que tienen como función resolver la inflamación y la cicatrización.

PRM-151, es una proteína recombinante humana. Media su actividad, uniéndose a los receptores FcγRs de monocitos, lo que promueve, como hemos comentado, la génesis de macrófagos reguladores.

Pacientes con FPI, presentan niveles bajos de PTX-2. La administración de PRM-151, teóricamente, debería regular la capacidad de la PTX-2, promoviendo la reparación y reduciendo la fibrosis.

Varios ensayos clínicos se han llevado a cabo a ya, con esta nueva molécula. Actualmente, se está desarrollando entre otros, ensayos en fase III, para comprobar la eficacia y seguridad del fármaco a largo plazo.

4. TRASPLANTE PULMONAR. NUEVAS MOLÉCULAS.

El Trasplante Pulmonar es la última opción terapéutica para pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas de causa no neoplásica o fallo pulmonar irreversible. Aunque gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas, técnicas de preservación de los pulmones o régimen del tratamiento inmunosupresor, entre otros, y junto con un mejor manejo y cuidado del paciente en el periodo post-trasplante, ha dado lugar a mejores resultados, el rechazo agudo y crónico del injerto continúa siendo uno de los mayores factores limitantes que condicionan la supervivencia de estos pacientes.

El Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (BOS), es el tipo más común de disfunción crónica del injerto, es la mayor causa de muerte tras el primer año del trasplante. La manifestación clínica de BOS, está definida como obstrucción irreversible de la vía aérea con pérdida de función pulmonar en ausencia de otras causas.

BOS representa la mayor limitación del injerto a largo plazo y por tanto de la supervivencia del paciente. Para disminuir la ratio de rechazo, se utilizan tratamientos inmunosupresores. Convencionalmente, la terapia de mantenimiento consiste principalmente en triple terapia, que contiene un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un agente antiproliferativo (micofenolato mofetil, azatioprina, sirolimus o everolimus, y corticoides.

Es evidente, la gran necesidad de mejores tratamientos para tratar el síndrome de bronquiolitis obliterante. Un de las estrategias que se están llevando a cabo en los últimos tiempos, debido a las limitaciones que tiene utilizar elevadas dosis de inmunosupresores sistémicos, debido a sus efectos tóxicos, es la idea de administrar dosis elevadas de fármaco, por vías de administración alternativas. Es el caso de Ciclosporina A liposomal (L-CsA), utilizada de forma nebulizada a través de un aparato nebulizador que dispersa el líquido en forma de aerosol. Se han llevado y se están llevando a cabo, varios ensayos clínicos con L-Csa, que colectivamente demuestran que es bien tolerada.

Bibliografía

- Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018. PMID: 30545971; PMCID: PMC6351343
- Levine DJ. Pulmonary arterial hypertension: updates in epidemiology and evaluation of patients. *Am J Manag Care.* 2021 Mar;27(3 Suppl):S35-S41. doi: 10.37765/ajmc.2021.88609. PMID: 33710842.
- Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, Souza R, Waxman A, Escribano Subias P, Feldman J, Meyer G, Montani D, Olsson KM, Manimaran S, Barnes J, Linde PG, de Oliveira Pena J, Badesch DB; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N*

- Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1204-1215. doi: 10.1056/NEJMoa2024277. PMID: 33789009.
- Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032. PMID: 24355641.
 - Aguilar PR, Michelson AP, Isakow W. Obliterative Bronchiolitis. Transplantation. 2016 Feb;100(2):272-83. doi: 10.1097/TP.0000000000000892. PMID: 26335918.
 - Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, Kasselman LJ, Glass AD, DeLeon J, Reiss AB. Idiopathic pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches. *Respir Investig*. 2020 Sep;58(5):320-335. doi: 10.1016/j.resinv.2020.04.002. Epub 2020 May 30. PMID: 32487481.
 - Cifrián Martínez JM, Iturbe Fernández D, Mora Cuesta VM, Actualización en trasplante pulmonar. *Medicina Respiratoria* 2020, 13 (3): 29-40

CAPÍTULO 9. ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN CARDIOLOGÍA.

Francisco González Vílchez. Profesor Asociado de Medicina. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Investigador del Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Cantabria.

José Antonio Vázquez de Prada Tiffé. Profesor Titular de Medicina. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Facultativo Especialista de Área de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Director del Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Cantabria.

1.INTRODUCCIÓN

La medicina cardiovascular no ha sido ajena al impresionante avance presenciado en los últimos 30 años en otras áreas de la medicina y, de similar manera, tiene como base un sólido soporte en la medicina basada en la mejor evidencia disponible en cada momento.

Las mejoras han sido universales, abarcando aspectos muy diferentes relacionados con la organización de la asistencia, la prevención primaria y secundaria, el diagnóstico (fundamentalmente no invasivo) y el tratamiento conductual, farmacológico o con el uso de dispositivos artificiales o procedimientos quirúrgicos. Asimismo, ha abarcado todos los procesos patológicos que constituyen el ámbito de actuación de la Cardiología, pero particularmente aquellos que más afectan a las poblaciones de los países desarrollados, a saber, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión arterial, la diabetes, la cardiopatía isquémica y la fibrilación auricular (Figura 1).

Globalmente, son apreciables dos fenómenos que caracterizan a la evolución comentada:

- Con frecuencia el avance ha sido acumulativo y no sustitutorio. Los nuevos avances no han sustituido a intervenciones con evidencia previa, sino que se han añadido a las mismas en la práctica clínica habitual (Figura 2).
- La definición más precisa de las entidades o ámbitos de aplicación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, basada en la caracterización fenotípica sobre parámetros cada vez más precisos de biología molecular y en el uso de datos masivos y técnicas de inteligencia artificial. Esta tendencia está apenas comenzando y constituirá sin duda alguna el grueso del cuerpo de evidencia generado en los próximos años.

2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES. REGISTROS POBLACIONALES.

El ensayo clínico con asignación aleatoria a los procedimientos o tratamientos estudiados, controlado con un grupo de referencia (placebo o mejor opción contemporánea) y con cegamiento a la asignación de los distintos grupos objeto de estudio constituye el instrumento central de la medicina basada en la evidencia. Sin embargo, inconvenientes logísticos, metodológicos, organizativos o éticos hacen que en ciertas circunstancias la realización de los ensayos clínicos sea dificultosa, cara o no recomendable y con frecuencia sus resultados solo son parcialmente aplicables a la práctica clínica habitual. En este contexto, van ganando

predicamento la realización de estudios observacionales, especialmente un tipo particular de los mismos como los registros. Un registro no es más que un sistema organizado y uniforme de recogida de datos clínicos de acuerdo con los métodos del estudio observacional, que está dirigido a evaluar resultados específicos de salud en una población definida por una enfermedad, condición o exposición concreta.

El auge contemporáneo de la utilización de registros está basado en tres aspectos:

1. La posibilidad de utilización de tamaños muestrales extraordinariamente grandes, en ocasiones contabilizados en términos de centenares de miles o millones de registros (pacientes). El ejemplo paradigmático es el de los registros de salud cardiovascular de países escandinavos, particularmente de Suecia y Dinamarca. Este tipo de registros no solo asegura un tamaño muestral muy elevado sino también la exhaustividad poblacional del estudio, es decir, no analizan muestras de una población sino a toda la población con el problema de interés.

2. El refinamiento de las técnicas estadísticas encaminadas a controlar los efectos de sesgos más o menos ocultos, limitación intrínseca de este tipo de estudios, como son las técnicas multivariadas, modelado generalizado de ecuaciones secuenciales, análisis de pensión, análisis de sensibilidad, etc.

3. La posibilidad de aplicar fiablemente técnicas basadas en *Big Data* e Inteligencia Artificial (*machine learning, neural networks, etc*), una tendencia ya visible en las publicaciones punteras actuales.

Los estudios basados en registros son especialmente útiles en tres contextos:

1. Caracterización epidemiológica de las enfermedades, procesos o condiciones.
2. Generación de hipótesis que lleven a diseños posteriores de ensayos clínicos o confirmación para la población general de los hallazgos de ensayos clínicos previos.
3. Análisis de eficacia y seguridad *post-marketing*.

3. ENSAYOS CLÍNICOS

El ensayo clínico, concebido como la evaluación prospectiva en seres humanos del valor de un procedimiento en relación con un control, tiene actualmente en el área cardiovascular la finalidad mayoritaria de obtener una evidencia de eficacia y seguridad con un cierto grado de certeza estadística (estudios fase III). Estos estudios constituyen la base principal para la aprobación por parte de las autoridades regulatorias del procedimiento evaluado. Actualmente estos estudios presentan las siguientes características:

1. Presentan como objetivo principal eventos clínicos significativos (muerte total, muerte de origen cardiovascular, infarto, ictus, etc).
2. Debido a la naturaleza binaria de la variable de respuesta principal, las dificultades para obtener la significación estadística, que es el parámetro principal de evaluación del efecto en la estadística frecuentista que predomina en la actualidad, es muy acusada.

3. El avance en los tratamientos de los últimos años hace que el grupo control presente una tasa de eventos generalmente reducido, lo que añade una dificultad adicional para evidenciar un efecto clínicamente significativo de un nuevo procedimiento o medicamento.

4. Como consecuencia de los puntos anteriores, el tamaño muestral tiene que ser muy grande, y de hecho lo es en los estudios “*pivotal*”.

5. Por los mismos motivos, se usan variables de respuesta combinadas. Por una parte, este tipo de variables compuestas aumentan el número de eventos, lo que ayuda a disminuir el tamaño muestral necesario para demostrar el efecto. Por otra, sin embargo, hace más difícil la interpretación de los resultados y su traslación precisa a la práctica clínica habitual. Esto es de particular relevancia cuando en la variable de respuesta principal combinada se mezclan eventos “*duros*” (como *mortalidad*), con otros más susceptibles de subjetividad (como *necesidad de revascularización*).

6. De manera creciente, se pone especial énfasis en objetivos no solo de eficacia sino también de seguridad. De hecho, hay estudios diseñados para demostrar la seguridad de un fármaco o procedimiento que dados los hallazgos obtenidos se convierten posteriormente en verdaderos estudios de eficacia.

7. La necesidad de tamaños muestrales elevados en procesos generalmente ya bien controlados clínicamente y, por tanto, con un número relativamente escaso de eventos clínicos de interés, hace casi obligado la naturaleza multi-institucional y muy frecuentemente multinacional de los estudios. Esto conlleva dificultades adicionales en la ejecución e interpretación de los resultados e introduce otra variable más susceptible de sesgos estadísticos. Esto ha sido evidente por ejemplo en lo sucedido en el estudio TOPCAT, que analizó el efecto del bloqueo del receptor mineralcorticoide con Espironolactona en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

8. Una de las consecuencias del énfasis en la seguridad es la priorización en los diseños de los estudios de la inclusión de pacientes con perfil clínico más favorable, lo que dificulta la generalización de los resultados.

9. Todos estos aspectos (tamaño del estudio, naturaleza multi-institucional), así como el énfasis puesto en el control de calidad y seguridad del desarrollo del estudio, hace que estos estudios sean extraordinariamente costosos, lo que hace que predominen aquellos financiados por la industria privada.

10. Para contener el costo, y por la necesidad de la obtención rápida de resultados, el horizonte temporal de los estudios suele ser limitado (1 a 3 años mayoritariamente).

11. Debido a la inclusión de pacientes con perfil clínico favorable (con presumiblemente menos problemas de seguridad) y a lo recortado de la duración del seguimiento, las autoridades regulatorias suelen promover la realización de estudios observacionales a más largo plazo (estudios fase IV post-aprobación) enfocados en la evaluación de seguridad y, adicionalmente, para comprobar la generalización de los resultados del estudio fase III original.

A continuación, se detalla de manera sucinta las tendencias que se pueden apreciar en la investigación clínica en el área cardiovascular y que influirán necesariamente en el aspecto general de la misma en los próximos años.

4. TENDENCIAS EN CARDIOLOGÍA

4.1. Tendencias en el diseño de los ensayos.

4.1.1. Ensayo aleatorizado basado en un registro observacional.

El concepto de ensayo clínico aleatorizado basado en un registro se ha desarrollado recientemente sobre la base de:

1. Aprovechar la información contenida en un registro bien definido y estructurado para identificar aquellos pacientes idóneos para participar en un ensayo clínico aleatorizado.
2. Obtener resultados en una población del *mundo real*, y por tanto más generalizables globalmente.
3. Aprovechar la infraestructura establecida del registro para asegurar un seguimiento completo de los participantes.

En el área cardiovascular son reseñables los esfuerzos realizados por los registros de base poblacional de los países escandinavos y por los grandes registros profesionales norteamericanos (estudio de enfermeras, p. ejemplo).

4.1.2. Ensayo pragmático (o gran ensayo simplificado).

Ya hemos comentado las razones por las que los ensayos actuales requieren grandes tamaños muestrales para obtener una adecuada potencia estadística. Los ensayos actuales se basan en la recogida minuciosa y rigurosa de una gran cantidad de información, lo que hace que sean muy laboriosos y redundante además en su elevado coste.

En este contexto surge la idea del ensayo pragmático. En contraposición del tradicional ensayo explicativo de una hipótesis clínica o fisiológica, la propuesta del ensayo pragmático se centra en la obtención de una evidencia para la adopción o no de una determinada intervención en el contexto de la práctica clínica real.

La propuesta de un ensayo pragmático será tanto más factible cuanto mayor sea la idoneidad de una simplificación en los diferentes ámbitos del estudio, que incluyen los criterios de inclusión y exclusión (con objeto de facilitar un reclutamiento grande), un diseño simple, con una forma relativamente cómoda de administrar la intervención en estudio y con una valoración de las variables de respuesta menos complicada.

Las condiciones específicas idóneas para este tipo de ensayos están aun por determinar y la rigurosidad en cada uno de los dominios del ensayo (criterios de inclusión/exclusión, seguimiento clínico, valoración de la variable de respuesta principal, etc.) puede ser muy variables, dando lugar a una gradación en la *naturaleza* de los estudios. En realidad, la dicotomía explicativa/pragmática en los ensayos constituye un continuo que puede ser valorado mediante instrumentos como el PRECIS-2 (segunda versión del Indicador Resumen del Continuo Pragmático/Explicativo en inglés). Hasta donde puede llegar la simplificación de

un ensayo para no comprometer la calidad o la capacidad de este para responder la pregunta en cuestión todavía no está establecida.

El escenario ideal para la propuesta de un ensayo de este tipo sería el de una intervención sencilla en prevención primaria y con una variable de respuesta muy general (p. ejemplo, mortalidad por todas las causas) que pudiera ser fiablemente determinada en bases de datos electrónicas accesibles. Más allá de este extremo, grados menos simplificados podrían obtenerse con el uso de registros ya establecidos del proceso en cuestión, lo que formaría el nexo entre ensayo pragmático y ensayo basado en registro.

4.1.3. Ensayo de no inferioridad.

El ensayo de no inferioridad está ya bien establecido en la investigación clínica cardiovascular. Su principal mérito radica en que con este diseño es posible disminuir el tamaño muestral sin menoscabar la potencia estadística, lo que redundaría en un menor costo del estudio. Por dicho motivo es muy probable que siga en expansión en los próximos años. Sin embargo, este tipo de diseños también tienen limitaciones importantes que deben ser tenidas en cuenta:

1. La intervención alternativa debe compararse necesariamente con otra que esté ya bien establecida en la práctica clínica habitual.

2. La nueva intervención ha de tener alguna ventaja mensurable respecto al comparador en términos económicos, facilidad de uso, seguridad del paciente y similares.

3. Se debe analizar cuidadosamente los márgenes en los que se considerará una intervención como no inferior. No solo debe parecer numéricamente aceptable sino también clínicamente relevante.

4. Resulta especialmente delicado el uso de variables de respuesta compuestas. La inclusión en estas de componentes con relación clínica inversa con la exposición tiende a neutralizar el posible desbalance entre ellos, favoreciendo así la hipótesis de no inferioridad. Por ejemplo, si en una respuesta compuesta se incluye fenómenos de origen trombotico y hemorrágico simultáneamente, la comparación de una intervención que prevenga la trombosis a costa de un aumento de hemorragias tenderá a compensar la incidencia de ambos componentes y por tanto declararse como no inferior respecto al comparador cuando alguno de dichos componentes puede mostrar una desviación clínicamente relevante.

4.1.4. Ensayo con diseño N-de-1.

El ensayo de un solo paciente (también conocido con N-de-1) ha tenido poca presencia en el área cardiovascular, aunque es un diseño bien reconocido en la metodología de investigación. Este diseño, en el que se alternan períodos de exposición a una intervención (generalmente un fármaco) con otros sin dicha exposición, asignados de manera aleatoria, es particularmente atractivo para la investigación de efectos adversos de los fármacos. La acumulación de múltiples experimentos de un solo paciente analizando como variable de respuesta principal la variación intrapaciente permite una alta potencia estadística con tamaños muestrales reducidos.

Recientemente se ha aplicado esta metodología para elucidar la naturaleza de los síntomas musculares frecuentemente relacionados con las estatinas, que es la causa principal de discontinuación de estos fármacos que se han mostrado tan eficaces en prevención primaria,

y sobre todo en prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica. Los resultados de estos estudios son una muestra de cómo se puede analizar el efecto nocebo de tratamientos farmacológicos con importantes implicaciones en la práctica clínica habitual.

4.1.5. Ensayos de estrategias terapéuticas o diagnósticas.

Los tratamientos en el área cardiovascular son crecientemente multidisciplinarios, incluyendo aspectos organizativos, farmacológicos y el uso de dispositivos. De igual manera, el diagnóstico incluye técnicas diversas con méritos de eficacia y seguridad diferentes. En un intento de reproducir las cuestiones que se generan en la práctica clínica habitual, hay una tendencia a diseñar ensayos que investigan la utilidad de una estrategia terapéutica o diagnóstica más que la eficacia de un fármaco o la exactitud de una prueba diagnóstica aislada. Dentro de esta tendencia hay que incluir los ensayos destinados a comprobar la eficacia de complejos organizativos más o menos complejos respecto al cuidado aportado con la organización tradicional.

4.1.6. Ensayos factoriales y aleatorización agrupada.

Los ensayos factoriales están diseñados para responder más de una pregunta y tienen una significativa historia en la investigación clínica cardiovascular. Se trata de aprovechar la infraestructura del ensayo para realizar una investigación de, por ejemplo, dos fármacos cuya distribución es asignada aleatoriamente entre sí. De esta manera se reduce el esfuerzo y el costo para la investigación en cuestión. No obstante, es importante asegurarse que no hay interacción significativa entre las intervenciones que se van a estudiar.

En diseños complejos factoriales o que tratan de evaluar rutas diagnósticas o terapéuticas con frecuencia es más eficiente, fácil de implementar y más barato aleatorizar grupos de población que sujetos individuales (aleatorización por grupos).

4.1.7. Caracterización fenotípica.

Hasta la fecha, la mayoría de los ensayos clínicos en el área cardiovascular se centran en grandes categorías diagnósticas como el síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca. Una segregación fenotípica grosera ya es de práctica común como en el caso del síndrome coronario agudo (con o sin elevación del segmento ST) o de la insuficiencia cardíaca (con fracción de eyección reducida o preservada). En general, las intervenciones estudiadas, generalmente farmacológicas, están dirigidas a alguna vía terminal común del proceso, englobando así a grupos amplios de población que aseguran el reclutamiento de tamaños muestrales grandes que siempre resultan más atractivos desde el punto de vista comercial.

La profundización en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de distintos fenotipos está ayudando a explicar las dificultades para alcanzar resultados positivos en determinados procesos patológicos, como es el caso de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, y al mismo tiempo abre el camino para el diseño de intervenciones centrado en entidades más homogéneas, tal como ocurre en la oncología actualmente. En este sentido también se pueden enmarcar los progresos crecientes en la caracterización genotípica de determinadas enfermedades como la Amiloidosis TTR.

4.2. Tendencias en el análisis de los resultados.

4.2.1. Plan de análisis jerárquico.

La bioestadística es la ciencia del análisis y manejo de los sesgos. Una parte importante de la evitación de los sesgos corresponde a un diseño apropiado de la investigación que evite los sesgos de inclusión en el estudio, asignación y administración de la intervención y evaluación de las variables de respuesta, particularmente la primaria. En este sentido, el análisis estadístico final tampoco es inocente y está sujeto a sesgos, a veces difícilmente perceptibles dentro de la complejidad creciente de los procedimientos matemáticos. En este sentido, desde hace tiempo se ha advertido de la necesidad del que análisis sea también cegado respecto a la asignación de las intervenciones objeto de estudio, procedimiento que suele ser rutinario en la práctica actual.

Un aspecto importante es el efecto que puede tener sobre el hallazgo de significaciones estadísticas las múltiples comparaciones que se pueden generar en el diseño del estudio. Para evitar este efecto, largamente conocido, en estudios recientes es cada vez más frecuente la utilización de planes de análisis jerarquizados con criterios estrictos y objetivos para proceder a análisis sucesivos según los hallazgos de las comparaciones realizadas previamente y la corrección de los límites de significación conforme avanza el análisis.

4.2.2. Análisis bayesiano.

Hasta ahora, el análisis estadístico de los estudios clínicos, incluidos los ensayos aleatorizados, ha estado basado en el concepto frecuentista, donde se trata de establecer la probabilidad de que, con los datos disponibles, el rechazo de la hipótesis nula resulte falsa. Se establece un nivel de dicha probabilidad (el valor p) que arbitrariamente se considera lo suficientemente pequeño como para que la tasa de resultados falsos positivos sea clínicamente aceptable. El principal inconveniente radica en que el valor de p depende no solo del tamaño del efecto de la intervención estudiada sino también del tamaño muestral. En la actualidad, donde el avance médico ha logrado que la tasa de eventos en muchas patologías sea realmente reducida, el tamaño del efecto conseguido con la intervención estudiada suele ser modesto, lo que exige unos grandes tamaños muestrales para conseguir demostrarlo con un valor p aceptable. Adicionalmente, los resultados analizados mediante este procedimiento no nos aportan una estimación de lo que realmente nos importa de los mismos, que es la probabilidad de que habiendo resultado positivo el estudio, las diferencias sean realmente verdaderas, es decir, el valor predictivo positivo del hallazgo.

Precisamente en este último concepto es en el que se basa la aproximación bayesiana del diseño y análisis de los ensayos, que está siendo usada de manera creciente debido a la diseminación de ordenadores con suficiente potencia de procesamiento como para soportar la complejidad de cálculo del procedimiento. Las principales ventajas residen en la flexibilidad del método que permite un reclutamiento dinámico basado en análisis continuados (diseños adaptativos) y que redundante tanto en una potencial disminución de los tamaños muestrales como en una mejora de la generalización de los resultados obtenidos. Igualmente, el diseño bayesiano reproduce el proceso de toma de decisiones que, por ejemplo, estamos acostumbrados a utilizar, incluso inconscientemente, en el análisis de utilidad de las pruebas diagnósticas. El principal inconveniente radica en la estimación de las probabilidades previas,

algo que no siempre puede estar refrendada por experiencias o informaciones previamente disponibles y que añaden un componente de subjetividad por parte del investigador.

4.2.3. Cambios en el análisis del tamaño del efecto.

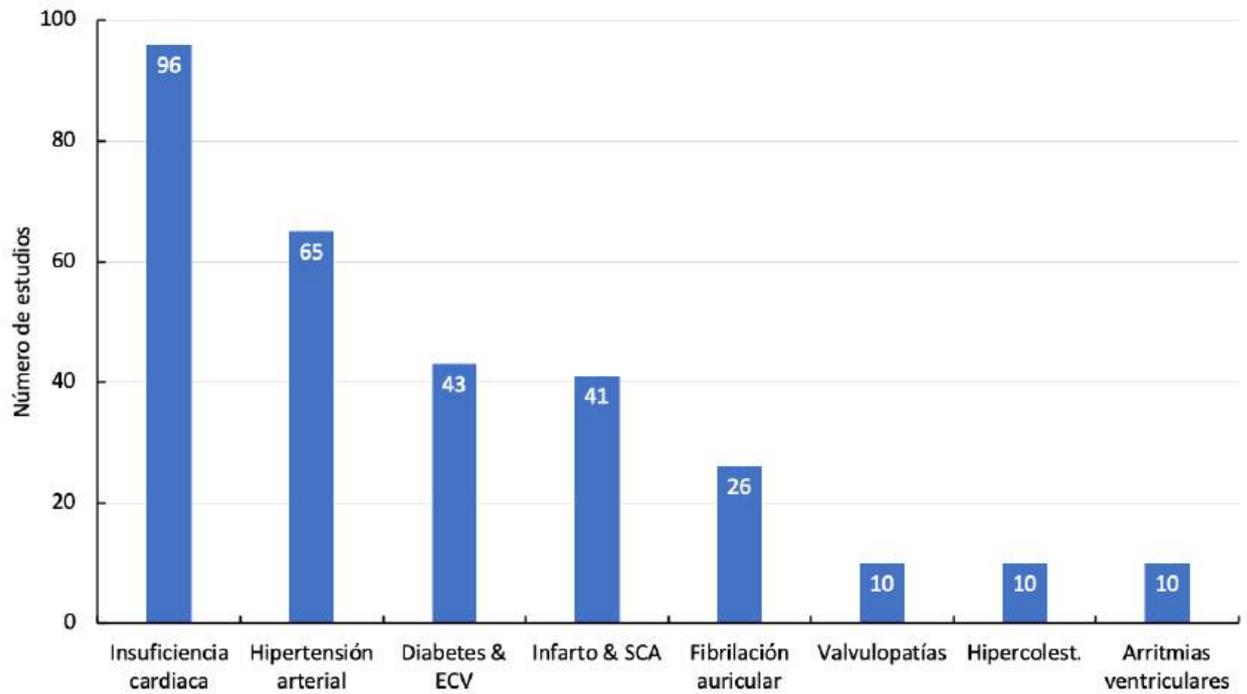
Usualmente, los resultados de los ensayos clínicos se reportan como cambio en el riesgo relativo entre dos grupos, el tratado activo y el placebo. En general, este método es el preferido por los investigadores y promotores del estudio porque aporta una visión optimista de los resultados (p. ej, el tratamiento X reduce un 60% el riesgo de Y), pero aporta escasa información sobre el impacto apreciable en la práctica clínica. En este sentido, se conviene que debe reportarse también el tamaño del efecto en términos de reducción del riesgo absoluto, fundamentalmente aportado en términos de Número Necesario a Tratar (NNT). Por otra parte, se han propuesto métodos alternativos para medir el efecto con un sentido más intuitivo como la supervivencia media restringida, que mide el efecto en unidades de tiempo (por ejemplo, días o años de aumento de supervivencia) y es especialmente útil en los ensayos con diseño de no inferioridad.

Otro aspecto importante se relaciona con el uso habitual de los análisis basados en el tiempo hasta el primer evento de los que componen la variable de resultado principal (Kaplan-Meier, regresión de Cox). Esto nos puede aportar una visión general sobre el efecto de la intervención en la repercusión clínica global de la enfermedad, pero dificulta el análisis detallado de cada uno de los componentes del resultado final que, además, frecuentemente tienen diferente impacto clínico (equipara la muerte con un evento de impacto más leve como, por ejemplo, “la necesidad de reintervención”). Otro inconveniente, y no menor en patologías crónicas caracterizadas por la recurrencia de eventos clínicamente relevantes, es que no contabiliza en el análisis estos eventos recurrentes, que tienen gran impacto clínico. Existen metodologías para incluir estos eventos en los análisis que, adicionalmente, permiten una moderación en el tamaño muestral necesario.

4.2.4. Análisis post-hoc.

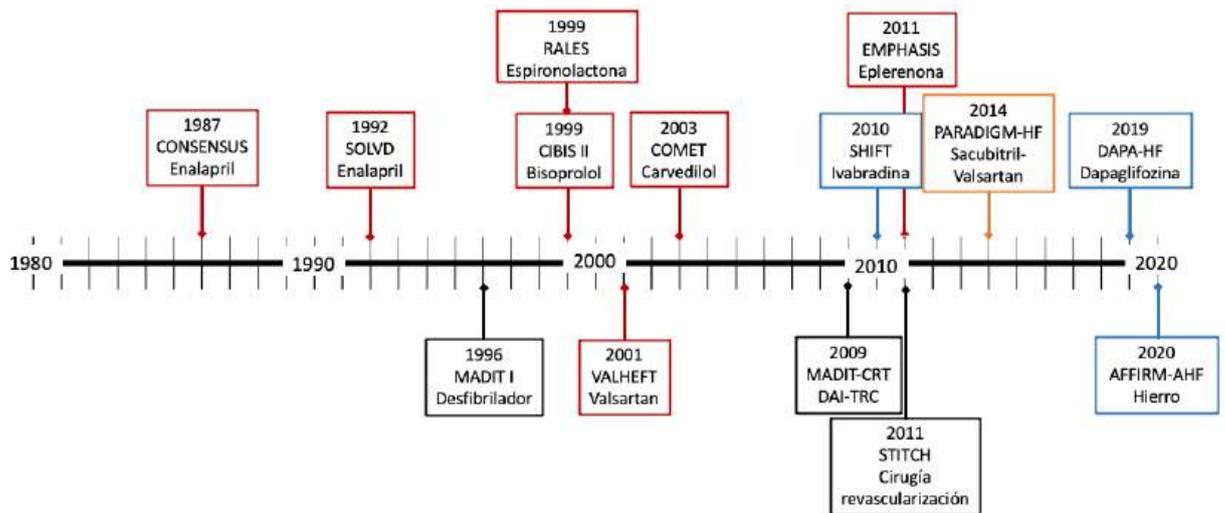
El estudio post-hoc es un apartado habitual en los informes de los ensayos clínicos y constituye un instrumento muy útil para la generación de hipótesis. La irrupción de nuevas técnicas analíticas como el mapeo fenotípico o aprendizaje de máquina puede aumentar el rendimiento del estudio post-hoc al de identificador de subgrupos de pacientes con respuesta diferencial a la intervención estudiada.

Figura 1. Número de ensayos en fase 3 con reclutamiento activo en ClinicalTrials.gov según patología (consultado el 28 de marzo de 2021).



ECV = enfermedad cardiovascular; SCA = Síndrome coronario agudo.

Figura 2. Cronograma de los ensayos *pivotal* en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (limitado a fármacos o intervenciones incluidas en las Guías de Práctica Clínica).



Color del cuadro: **Rojo** = bloqueo neurohormonal; **Negro** = dispositivos /cirugía; **Naranja** = bloqueo neurohormonal + otro mecanismo; **Azul** = Mecanismo principal distinto al bloqueo neurohormonal.

Bibliografía

1. Solomon, S.D., Pfeffer, M.A. (2016). The Future of Clinical Trials in Cardiovascular Medicine. *Circulation*, 133(25), 2662-2670. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020723](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020723).
2. Ford, I., Norrie, J. (2016). Pragmatic trials. *New England Journal of Medicine*, 375(5), 454-463. DOI: [10.1056/NEJMra1510059](https://doi.org/10.1056/NEJMra1510059).
3. Lund, L.H., Oldgren, J., James, S. (2017). Current Heart Failure Reports, 14(2), 59-70. DOI [10.1007/s11897-017-0325-0](https://doi.org/10.1007/s11897-017-0325-0).
4. Vaduganathan, M., Samman-Tahhan, A., Patel, R.B., Kelkar, A., Papadimitriou, L., Georgiopoulou, VV., Greene, SJ., Kalogeropoulos, AP., Peterson, E., Fonarow, GC., Gheorghiade, M., Butler, J. (2017). Association between funding sources and the scope and outcomes of cardiovascular clinical trials: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 230(3), 301-303. DOI: [10.1016/j.ijcard.2016.12.119](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.119).

CAPÍTULO 10. ENSAYOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON DISPOSITIVOS.

José M de la Torre Hernández. Jefe de Sección en Cardiología Intervencionista-Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

INTRODUCCIÓN

2020 será recordado por el año del COVID-19, la cifra de víctimas diarias ha sido realmente abrumadora, pues bien, por cada fallecimiento por COVID-19 se produjeron entre 3 y 4 muertes al día por enfermedades cardiovasculares en nuestro país. Incluso en esta época de pandemia, la enfermedad cardiovascular siguió siendo la primera causa de muerte en España y en el mundo.

Es de todos conocido que la patología cardiovascular protagoniza una alta proporción de la morbilidad y mortalidad en los países occidentales, y lo está comenzando a ser también en regiones del mundo menos desarrolladas. Esto va asociado a enormes costos médicos y sociales. El envejecimiento poblacional y la cronificación de las condiciones mórbidas no aventura mas que un agravamiento del problema, por ello la investigación en este campo resulta absolutamente crucial.

En un artículo publicado en 2019 se analizaban los temas de investigación que eran tendencia en el ámbito cardiovascular y para ello se analizaban los textos de títulos y resúmenes de casi medio millón de publicaciones científicas. Los temas mas prevalentes en los últimos años incluían la evaluación de resultados con tratamientos novedosos para la enfermedad valvular, la enfermedad coronaria y las innovaciones en imagen, destacando como emergentes el de la hemodinámica y biomecánica de la patología cardiovascular y el de las prótesis valvulares para implante percutáneo.

La cardiología se ha hecho mucho mas intervencionista en las últimas décadas, y así, los dispositivos cardiovasculares (DCV) ocupan un espacio muy relevante y cada vez mayor en la investigación.

Hace pocos años la revista española de cardiología me invito a escribir un artículo abordando los retos y oportunidades de la investigación cardiovascular, tuve el privilegio de escribirlo junto al Dr. Elazer R. Edelman, del MIT, en cuyo laboratorio entonces yo trabajaba. Sin duda, muchas de las ideas y consideraciones de aquella revisión siguen siendo vigentes hoy.

En el presente manuscrito reviso las tendencias observadas durante los últimos años en el ámbito de la investigación de DCV (**Figura 1**).

1. INVESTIGACIÓN PRECLINICA

Resulta obvio que todo DCV que pretende ser utilizado en humanos, ya sea implantable o no, debe estar escrupulosamente estudiado de forma previa a su uso clínico. Los DCV solo pasaran a la clínica habiendo demostrado ser, primero seguros y en segundo lugar eficaces, entendiendo por seguro no la ausencia de complicación alguna asociada a su empleo, sino un balance de riesgo/beneficio claramente favorable a su uso. La manera de desarrollar e investigar un DCV para llegar a esa validación para uso clínico pasaría por unas fases:

1. Diseño teórico basado en las condiciones anatómicas y fisiopatológicas del proceso que se pretende tratar.
2. Diseño del prototipo, con pruebas *ex vivo* de laboratorio, para examinar el perfil biomecánico así como otros perfiles del dispositivo.
3. Evaluación en modelo animal (generalmente grande), idealmente en modelo de animal enfermo, aunque lo mas habitual es la ausencia del mismo y que se tenga que recurrir a animal sano. Es la prueba de concepto.

La investigación animal es gravosa, en lo económico y en lo ético, especialmente cuando se trata de animales grandes como los requeridos en la investigación de DCV tales como los stents coronarios o las prótesis valvulares. Además la disponibilidad de modelos de animal enfermo es muy limitada o incluso nula. Para obtener esos modelos, que nunca son equivalentes al humano, es preciso recurrir a la inducción de alteraciones genéticas, nutricionales o a agresiones mecánicas, como por ejemplo las efectuadas en las arterias para evaluar la re-estenosis de stents o la inducción de infartos miocárdicos con el fin de testar DCV para tratar la regurgitación mitral funcional. Por todo ello, la tendencia actual es minimizar la necesidad de la experimentación en animales potenciando al máximo el valor de las fases de desarrollo técnico *ex vivo*. Básicamente nos referimos a los *in silico models*, los modelos computacionales.

El análisis de elementos finitos y el análisis computacional de dinámica de fluidos son ya esenciales en el diseño de DCV. Estos análisis se ven potenciados por el actual y creciente poder de computación, que con sus derivados métodos de *machine learning*, *deep learning*, *neural networks*, entre otros, en suma de inteligencia artificial, pueden ser aplicados para aproximarnos con bastante precisión al conocimiento del comportamiento que un dispositivo tendrá una vez colocado en el entorno biológico humano bajo una condición patológica concreta.

2. INVESTIGACIÓN CLÍNICA

2.1. Estudios clínicos iniciales de factibilidad o estudios *first-in-man* (FIM).

Los DCV que han superado la investigación preclínica deben pasar a la fase de investigación clínica. Estos estudios iniciales son los denominados estudios FIM. Cuando los dispositivos no son realmente novedosos, sino únicamente versiones con ciertas modificaciones de DCV ya ampliamente usados en clínica, estos pasan directamente a evaluarse en ensayos o registros clínicos potenciados para objetivos clínicos adecuados.

Pero cuando los DCV son realmente novedosos, entonces los estudios son mucho más controlados, en un número reducido y muy seleccionado de pacientes, bajo condiciones que las agencias reguladoras denominan de exención. Una exención de dispositivo de investigación (EDI) permite utilizar un dispositivo de investigación para obtener información de la seguridad y efectividad requeridas para posibilitar una aprobación previa a la comercialización y a su evaluación en ensayos o registros clínicos adecuadamente diseñados.

Los primeros estudios de viabilidad de un DCV permiten una evaluación clínica temprana, para proporcionar una prueba de concepto y datos de seguridad clínica iniciales. Estos estudios pueden ser apropiados al inicio del desarrollo del dispositivo cuando se necesita experiencia clínica porque los métodos de prueba no clínicos no están disponibles o no son adecuados para proporcionar la información necesaria para avanzar en el proceso de desarrollo. Al igual que con todos los estudios clínicos, el inicio de un estudio de viabilidad temprano debe estar justificado por un análisis de riesgo-beneficio apropiado y medidas adecuadas de protección en seres humanos.

2.2. Los ensayos clínicos aleatorizados

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son los cimientos de la medicina basada en la evidencia. Desde el primer ECA realizado en 1948, estos han reformado el conocimiento y la práctica médica, reduciendo el sesgo y mejorando la precisión de la experimentación clínica. Estos estudios aportan el más alto nivel de evidencia para respaldar las recomendaciones de las guías clínicas y son exigidos por las agencias reguladoras para proceder a la aprobación de DCV, aunque con un grado variable de escrutinio.

Pero en los ECA, “no todo es oro lo que reluce”.

El diseño y el reporte de los resultados de ECA no son infrecuentemente inadecuados. De 96.346 estudios registrados en *ClinicalTrials.gov* entre 2007 y 2010, la mayoría fueron pequeños y con informes de metodología heterogéneos. De 13.327 ensayos registrados entre 2008 y 2013, solo el 13% informó resultados dentro de los 12 meses posteriores a su finalización.

Se han elaborado directrices para mejorar la calidad en la ejecución y publicación de los ECA y se ha demostrado que la implementación y adherencia a estas pautas, como las de la Declaración CONSORT (*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*), mejoran la calidad en la presentación de los resultados de los ECA (<http://www.consort-statement.org/>).

No obstante, incluso los ECA bien realizados a veces no logran influir en la práctica médica. Las razones son múltiples, desde la presión del mercado hasta la inercia y el escepticismo, o los elevados costes del nuevo dispositivo asociados a límites de financiación de los sistemas de salud. Por otro lado, se ha demostrado que los resultados de algunos ECA carecen de validez externa. El perfil de pacientes incluidos puede ser tan seleccionado y las condiciones del ensayo tan irrealistas que su aplicabilidad en práctica clínica es mínima.

Un aspecto importante es el decalaje de tiempo entre el diseño del ECA y la publicación de sus resultados finales. Este lapso de tiempo de varios años contrasta con el rápido ritmo de innovación tecnológica, mas rápido que el de la farmacológica. Así, cuando se conocen los resultados de un ECA, encontramos que el DCV evaluado ha quedado relativamente obsoleto, al ser superado por un nuevo DCV.

Sin embargo, los ECA están a "precio de oro".

Los ECA se han vuelto cada vez más grandes, complejos y costosos, lo que puede amenazar su propia existencia. Actualmente, un ECA de fase 3 podría costar hasta 30 millones de dólares o más. Un ensayo amplio con 14.000 pacientes reclutados en 300 centros suma 300 millones de dólares. Sin embargo, el costo no es el mismo en todo el mundo, siendo EEUU el país más caro, mientras que en Alemania el costo es del 50%, en Polonia del 39% y en la India del 36%, en relación con EEUU. Dado todo esto, los países ahora compiten para convencer a la industria y a las organizaciones de investigación por contrato (CRO) de que sus perfiles regulatorios, clínicos y de salud pública brindan las condiciones ideales para los ECA, incluso cuando es poco probable que los DCV que se están probando estén disponibles para las poblaciones locales después de la finalización del estudio.

2.2.1. Obstáculos y nuevas oportunidades para los ECA

Los principales desafíos y barreras actuales para la ejecución de los ECA se enumeran en la **Figura 2**. Los costos extremadamente altos hacen que los grandes ensayos solo sean asequibles para las grandes empresas interesadas en sus nuevos dispositivos, pero la priorización de las preguntas de investigación por parte de las empresas puede ser diferente de las prioridades de la comunidad médica y la sociedad en general.

Los complejos procedimientos administrativos y regulatorios exigen mucho tiempo y los patrocinadores deben asumir los riesgos de fracaso. Estos múltiples pequeños obstáculos son especialmente engorrosos en el caso particular de los ensayos iniciados por el investigador. Por otro lado, los médicos enfrentan muchos problemas para la participación activa (principalmente desde sus propias instituciones). Por último, pero no menos importante, los pacientes o desconocen la opción de participar o, entre los que son conscientes de ello, muchos optan por no hacerlo, debido a nociones preconcebidas sobre seguridad o privacidad.

Por fortuna, existen alternativas para superar la mayoría, si no la totalidad, de estos obstáculos (**Figura 2**). La mas importante es fomentar la colaboración activa nacional y supranacional entre instituciones académicas y sanitarias, industria, fundaciones dedicadas a enfermedades concretas, grupos de pacientes y organismos administrativos-gubernamentales. En los últimos años, algunos ensayos

grandes en el campo de la medicina cardiovascular se han financiado mediante la colaboración entre instituciones académicas, industria y agencias reguladoras. De esta forma el ECA se diseña y ejecuta de forma mas coherente con lo que las agencias reguladoras requerirán para la aprobación del DCV en estudio, reduciendo tiempos, costos y riesgos de fracaso.

Otras alternativas importantes son las que se basan en los diseños de *ensayos adaptativos*, el apoyo a los médicos en los centros y los programas de educación sanitaria de los pacientes. Por lo que respecta al enfoque de un diseño adaptativo, este método puede aplicarse a los ensayos clínicos exploratorios o a los de confirmación. Hay ejemplos de ensayos en los que se han hecho nuevas estimaciones del tamaño muestral o se ha modificado el objetivo principal en el curso del ensayo.

2.2.2. Placebos en ECA con dispositivos: Procedimientos simulados (“sham procedures”)

En los ECA que evalúan fármacos es muy frecuente recurrir a placebos, que se administran de forma ciega para eliminar el sesgo. En los ECA con DCV esto no ha sido para nada habitual, pero ya se están conociendo situaciones en las que el uso de una intervención placebo ha dado lugar a resultados sorprendentemente inesperados.

Obviamente la complejidad de usar un placebo en un ECA de DCV es que no es fácil simular un procedimiento intervencionista. No obstante se ha hecho, usando sedación y una pequeña incisión percutánea, de forma que el paciente es incapaz de distinguir si se le ha realizado el procedimiento real o el simulado (*sham procedure*). Así, con uso de procedimientos simulados, se han evaluado en algunos ECA la denervación renal en la hipertensión refractaria y la angioplastia coronaria en pacientes con angina estable.

2.2.3. Poder estadístico en el diseño de los ECA: Superioridad, No-inferioridad y Estadística Bayesiana

Los ensayos pueden diseñarse bajo diferentes asunciones en cuanto a hipótesis y consiguiente calculo muestral. Decimos que este diseño es de superioridad si se potencia el tamaño del ECA para demostrar superioridad de un nuevo dispositivo sobre el control. La deriva de estos diseños ha sido hacia el requerimiento de tamaños cada vez mayores, pues los beneficios incrementales de los DCV desarrollados recientemente pueden ser solo marginales con respecto a los DCV existentes, con escasas excepciones.

Por ello, una alternativa muy popular en los últimos años han sido los diseños de *“No-inferioridad”*. Los ensayos de no inferioridad testan si un nuevo DCV no es inaceptablemente menos eficaz que un DCV de control activo que ya está en uso. Casi todos los nuevos stents farmacoactivos se evalúan hoy bajo este modelo de ECA. No obstante, los ensayos de no inferioridad son más complejos de diseñar, realizar e interpretar que los ensayos de superioridad típicos.

La elección del margen de no inferioridad es fundamental en el diseño de ensayos de no inferioridad. Una forma razonable de definir un margen es basarlo en algún efecto proporcional que el control activo ha mostrado sobre el placebo en estudios previos. Sin embargo, el margen debe basarse tanto en el razonamiento estadístico como en el juicio clínico.

La estadística bayesiana valora de forma probabilística cualquier fuente de incertidumbre asociada a un estudio estadístico y utiliza el teorema de Bayes para actualizar, de forma secuencial, la información generada en las diferentes fases del estudio. Las características de la inferencia bayesiana la hacen especialmente útil para el tratamiento de datos cardiológicos procedentes de estudios experimentales u observacionales que contienen diferentes fuentes de variabilidad y complejidad.

El tamaño de la muestra de un ECA se elige típicamente con el fin de conservar las características operativas frecuentistas. Especialmente en el caso de poblaciones pequeñas, como los estudios iniciales con nuevos DCV, o con DCV para condiciones infrecuentes, la información previa podría

consistir en un solo estudio piloto pequeño. Un enfoque bayesiano formaliza la agregación de información previa sobre la varianza con los datos recién recopilados. La incertidumbre que rodea a las estimaciones previas puede modelarse adecuadamente mediante distribuciones previas. Además, dentro del paradigma bayesiano, se calculan directamente métricas como la probabilidad de un ensayo concluyente. Sin embargo, si el *a priori* postulado no está de acuerdo con la verdadera varianza, tales cálculos no son fiables.

Ya se han ejecutado ensayos para evaluar DCV bajo esta metodología, logrando resultados concluyentes con muestras "sorprendentemente" inferiores a las que tradicionalmente nos tiene acostumbradas la estadística frecuentista.

2.2.4. *Aunando esfuerzos: los metanálisis*

En los últimos años se ha asistido a un aumento exponencial del número de metanálisis publicados. El beneficio que aporta este enfoque es la combinación de los estudios (ECA y estudios observacionales), lo que conduce a una mayor potencia estadística y a estimaciones puntuales más sólidas que las posibles con los datos aportados individualmente por cada estudio. Sin embargo, es importante conocer las limitaciones que tiene este método.

Un metanálisis de varios estudios pequeños no predice los resultados de un solo estudio más amplio. Un buen metanálisis no permite corregir el diseño incorrecto o el sesgo que puedan tener los estudios de origen. En un metanálisis deben incluirse únicamente los estudios metodológicamente sólidos (síntesis de la mejor evidencia). También debe conocerse el efecto del sesgo de publicación ya que los estudios que muestran resultados negativos o no significativos es menos probable que sean publicados.

En la declaración PRISMA se presentan directrices que establecen un conjunto mínimo de elementos basado en la evidencia para la presentación de las revisiones sistemáticas y los metanálisis. (<http://www.prisma-statement.org/>).

2.3. Los ECA pragmáticos

Intentando solventar algunas de las limitaciones antes mencionadas para los clásicos ECA, los ensayos pragmáticos están dirigidos y diseñados para mostrar la efectividad en el mundo real de las intervenciones en grupos amplios de pacientes y para identificar los subgrupos para quienes la innovación proporcionará el mayor beneficio neto. Por tanto, estos se caracterizan por tener muestras de gran tamaño, poblaciones representativas y resultados generalizables y relevantes, uso eficiente de los recursos existentes, operaciones simplificadas, y si es posible, recopilación de datos integrados en el entorno de atención de rutina, usando seguimiento automatizado o por telefonía y recurriendo a las historias clínicas electrónicas (HCE).

Se podría hacer una distinción entre los ECA según su enfoque principal. Los ensayos explicativos o mecanicistas se centran en la pregunta: "¿Puede esta intervención funcionar en condiciones ideales?" mientras que los ensayos pragmáticos buscan responder a la pregunta "¿Funciona esta intervención en las condiciones habituales?". Se ha desarrollado una herramienta (PRECIS-2) que establece un conjunto de criterios para ayudar a los investigadores a determinar qué tan pragmático o explicativo es su ensayo.

En los ensayos pragmáticos, los participantes deben ser similares a los pacientes que recibirían la intervención si se convirtiera en la atención habitual. Para ello es fundamental la minimización de los criterios de inclusión y exclusión y la reducción del número y la complejidad de las visitas de estudio y los procedimientos. Incluso es posible en algunos contextos renunciar al consentimiento informado. Este es el caso de la aleatorización por *clusters*, que involucra grupos de pacientes (del mismo centro o área de salud) que son asignados aleatoriamente a la misma intervención.

La ejecución de la intervención debe ser lo más cercana posible a la práctica habitual, lo que significa que los ensayos pragmáticos suelen ser abiertos, no cegados. Por lo tanto, la notificación de eventos adversos no graves, los motivos de la interrupción del tratamiento y varios resultados informados por los pacientes están sujetos a mayores grados de sesgo, lo que afecta a la calidad del ensayo. Para minimizar los sesgos, es importante centrar los resultados en los eventos importantes (por ejemplo, la muerte o los ingresos hospitalarios de emergencia).

Idealmente, el seguimiento debe realizarse mediante el uso de HCE. Esta estrategia solo es factible en sistemas de salud con HCE confiable, estandarizada y accesible que capture los eventos de interés.

El reclutamiento de pacientes que ya están en registros específicos de la enfermedad o de la intervención brinda una oportunidad eficiente y de bajo costo para realizar ensayos pragmáticos, como el ensayo TASTE del registro nacional sueco cardiovascular SWEDEHEART, que evaluó la aspiración de trombo durante la angioplastia primaria en el infarto. Es interesante comparar este ensayo pragmático basado en registro con el ensayo TOTAL que analizó la tromboaspiración a partir de un diseño de ECA tradicional. Mientras los costes del estudio TOTAL ascendieron a 15.000.000 € con 87 centros incluyendo pacientes durante 48 meses con un seguimiento de 6 meses, los costes del TASTE fueron de 500.000 € (¡un 3%!) con 30 centros reclutando pacientes durante 33 meses con un seguimiento de 42 meses. Los resultados de ambos estudios fueron casi idénticos.

Se han realizado muchos ensayos bajo este enfoque pragmático, pero la mayoría no ha utilizado registros que tienen el beneficio adicional de que los datos basales y, en algunos casos de seguimiento, están integrados en la atención clínica de rutina o accesibles mediante el enlace automático a las fuentes de datos.

En relación a los resultados, los diseños pragmáticos podrían asociar más limitaciones para evaluar los objetivos que requieren procedimientos que no forman parte de la práctica habitual. La presunta no necesidad de adjudicación de eventos en ECA pragmáticos es discutible, ya que la adjudicación de eventos es más una cuestión de calidad que pragmática.

Es importante tener en cuenta que las características de los ensayos pragmáticos que apoyan la generalización o aplicabilidad de sus resultados, como la inclusión de poblaciones heterogéneas de pacientes, la falta de cegamiento, la ausencia de un grupo placebo o la adherencia subóptima al tratamiento, pueden también reducir la sensibilidad y limitan la interpretación de los resultados.

No todas las preguntas clínicas pueden responderse con un diseño pragmático, por lo que este enfoque debe aplicarse siempre que sea posible y cuando no comprometa la calidad del ensayo y la capacidad de responder a la pregunta clínica de interés.

2.3.1. ECA pragmáticos basados en registros

Como se mencionó anteriormente, la HCE y los registros clínicos de calidad brindan oportunidades para los ECA pragmáticos y basados en registros. Estos permiten unos procedimientos simplificados de regulación, ética y consentimiento, un reclutamiento integrado en la atención clínica y la recopilación de datos basales y de seguimiento simplificada o automatizada permiten la evaluación del poder y la viabilidad del estudio, el reclutamiento rápido y eficiente, la obtención de hallazgos generalizables a bajo costo y el uso potencialmente novedoso y basado en evidencia de tratamientos, con bajos costos para la sociedad.

El registro sueco SWEDEHEART ha sido la plataforma para el primer ECA basado en registro (el ya citado ensayo TASTE) y, más recientemente, el ensayo iFR-SWEDEHEART que comparaba diferentes índices derivados de la guía de presión intracoronaria para estimar la significación de las estenosis coronarias. Se están desarrollando otros ensayos con DCV bajo este modelo de investigación como el Infinity-Swedeheart, (NCT04562805) y el PROSPECT-II (NCT02171065).

Asimismo, el *American College of Cardiology* ha colaborado con los investigadores miembros (y con el apoyo del NHLBI) para probar el uso del Registro CathPCI como la base para la recopilación de datos para un ensayo clínico aleatorizado que compara el acceso radial y femoral en mujeres sometidas a cateterismo cardíaco.

La posibilidad de extraer datos tanto basales como de seguimiento de los registros vinculados a las bases de datos administrativas es clave para la realización de estos ensayos.

Los beneficios y las limitaciones potenciales del ECA pragmático basado en registros se enumeran en la **Tabla 1**. Las ventajas más relevantes están relacionadas con la capacidad de reclutar muestras representativas mucho más grandes, en un tiempo más corto y con costos significativamente más bajos. Por otro lado, dada la monitorización reducida, las limitaciones más importantes están relacionadas con la calidad de los datos, la adjudicación de eventos y las consideraciones de privacidad.

Aunque los ECA basados en registros son mucho más baratos que los ECA clásicos, aún suponen un gasto considerable, por lo general más allá de las posibilidades de las subvenciones institucionales o de los investigadores. Es muy importante que las partes interesadas, incluidas las agencias reguladoras y de financiación públicas, reconozcan la necesidad de una reforma de los ECA y la conveniencia de financiar ECA pragmáticos. Ahora es el momento de que tanto la industria como los financiadores públicos aprovechen estas nuevas formas emergentes de realizar ECA en función de su eficiencia y bajo costo, lo que lleva a nuevos tratamientos para los pacientes combinados con ahorros para todas las partes interesadas.

2.4. Registros clínicos observacionales

Sin lugar a dudas, el estándar de oro para la generación de evidencias es el ECA, sin embargo, solo una minoría de las recomendaciones de las guías de práctica están respaldadas por el nivel de evidencia de mayor calidad. Para muchas preguntas clínicas, no se ha realizado correctamente ningún ECA y lo más probable es que nunca se realice, principalmente debido a consideraciones éticas y económicas. Las intervenciones no relacionadas con dispositivos patentados novedosos apenas se evalúan en los ECA debido a la falta de intereses de financiación (intervenciones o dispositivos huérfanos). Ocurre lo mismo con innovadores DCV desarrollados por *start-ups* que cubren indicaciones nicho, de muy limitado impacto comercial, pero de gran valor para algunos pacientes concretos.

Los registros prospectivos se utilizan para evaluar si los hallazgos de los ECA en poblaciones seleccionadas se pueden transferir a la población clínica general. Si los pacientes de mayor riesgo no están adecuadamente representados en los ECA, los registros tienen un papel importante en la validación de los hallazgos de los ensayos en grupos excluidos o sub-representados. Los ECA pueden pasar por alto fácilmente los eventos adversos que ocurren muy tarde y/o con muy baja incidencia debido a un tamaño de muestra insuficiente o un tiempo de seguimiento limitado.

Las debilidades de los registros son obvias, estos no son aleatorios, y por tanto los hallazgos sobre la eficacia del tratamiento deben tomarse con cautela. La presencia de pequeños desequilibrios en los factores de confusión no medidos que tienen una fuerte relación con los resultados puede tener un gran impacto de confusión. El control del sesgo puede atenuarse, aunque nunca resolverse por completo, mediante el diseño y/o el análisis. En relación con el diseño, se puede implementar el uso de criterios de coincidencia para la inclusión / exclusión y el uso de disponibilidad pareada (cronológica o geográfica). En la fase de análisis, el uso de ajustes de covariables, emparejamiento por puntuación de propensión de tratamiento, junto con otros métodos estadísticos actualmente disponibles, puede ayudar. Por todo esto, uno de los roles mejor establecidos de los registros es la generación de hipótesis para futuros ECA.

La comunicación adecuada de las variables y los eventos clínicos requiere una nomenclatura clínica normatizada, estándares uniformes para definir y recopilar distintos tipos de datos, estrategias para adaptarse a la complejidad de los pacientes, técnicas para verificar la integridad y precisión de los datos y la recopilación de series longitudinales de datos. En Europa, se han desarrollado los Estándares de datos de registro y auditoría de cardiología (CARDS).

La extensa disponibilidad actual de la HCE es tanto un desafío como una oportunidad con respecto al uso potencial de los registros clínicos. Dado que los hospitales utilizan cada vez más la HCE, es preferible extraer automáticamente algunos elementos de datos del registro directamente de la HCE en lugar de tener que introducirlos manualmente. En última instancia, esta estrategia se traduce en un ahorro de tiempo y dinero. La interacción entre HCE y registros clínicos es un juego en el que todos ganan. La HCE y los datos administrativos podrían facilitar el seguimiento longitudinal del paciente y la captura de resultados no clínicos, como el uso de recursos. Los registros, a su vez, podrían llevar la disciplina de modelos de datos comunes y de definiciones de datos sistemáticos y calidad de datos a la HCE.

La gestión del *big data* y los métodos estadísticos potentes y sofisticados serán definitivamente útiles para mejorar el potencial de extracción de conocimiento significativo y válido de los registros, superando en cierta medida las limitaciones de los estudios no aleatorizados. Las técnicas de *machine learning*, *deep learning* y las *neural networks* pueden, a través de complejos algoritmos, ayudar a predecir la progresión de la enfermedad y los efectos específicos de los DCV para pacientes individuales basándose en extensos conjuntos de datos, complementando otros niveles de investigación.

Los registros clínicos deben adaptarse para recopilar información clínica centrada en el paciente. La asombrosa evolución de la tecnología de sensores portables y el seguimiento automático a distancia para fines de salud son una gran oportunidad. El desarrollo de herramientas electrónicas novedosas para recopilar resultados estandarizados informados por los pacientes será de enorme valor.

En la **Tabla 2** se muestran las características diferenciales entre los ECA clásicos, los ECA basados en registros y los registros observacionales, destacando las características de más o menos calidad asociadas a cada diseño.

2.4.1. La inspiradora experiencia sueca

El registro cardiovascular de Suecia SWEDEHEART comenzó en 2009 como la fusión de 4 registros previamente existentes, RIKS-HIA: registro de síndrome coronario agudo (1995), SEPHIA: registro de prevención secundaria (2005), SCAAR: registro de angiografía e intervencionismo coronario (1998) y registro de cirugía cardíaca (1992).

A pesar de su carácter no obligatorio, el registro cubre toda la actividad del país y está vinculado a registros gubernamentales obligatorios como el registro nacional de pacientes, el registro de causas de muerte y el registro de medicamentos dispensados. Los coordinadores elaboran y publican un registro anual de actividades (<http://www.ucl.uu.se/swedeheart/>).

En palabras de sus propios líderes las claves del éxito han sido: a) Iniciado por cardiólogos e impulsadas por entusiastas nacionales y locales; b) Proceso de registro simple; c) Los usuarios están muy motivados y tienen uso directo del sistema para imprimir informes de estudios y estadísticas; d) Beneficio inmediato en los reportes en línea de la unidad local. e) Comparación abierta del desempeño hospitalario; f) No es solo un registro ya que brinda información clínica que impacta en la calidad de la atención; g) Flexibilidad, los usuarios pueden influir en los contenidos; h) Alto grado de transparencia.

En cuanto a los procedimientos investigacionales derivados, los aspectos funcionales que han sido cruciales son los siguientes:

- Cada hospital posee sus propios datos, participa en informes nacionales y bases de datos científicas voluntarias
- Los proyectos de investigación basados en la base de datos nacional deben ser aprobados por el grupo directivo de SWEDEHEART
- Todos los proyectos deben ser aprobados por un Comité Ético
- Cualquier base de datos se desidentifica antes de llegar al científico
- Los análisis estadísticos se realizan a menudo en colaboración con epidemiólogos y bioestadísticos

A partir del registro se han derivado un gran número de publicaciones que abordan múltiples temas de la atención cardiovascular.

El registro se enfrenta a desarrollos recientes y futuros tales como: a) Módulo de aleatorización para ECA basados en registros; b) Integración con la HCE del paciente; c) Permitir el reporte directo de los pacientes al sistema; d) Integración con módulos de muestreo de sangre para biobancos orientados a la investigación genética y proteómica; e) Colaboraciones internacionales: MINAP (Reino Unido), Infarctus Regiszter (Hungría), ACTION (USA).

COROLARIO FINAL

Como indicábamos al principio la investigación de los dispositivos en patología cardiovascular ha adquirido una relevancia extraordinaria en las últimas tres décadas, habiéndose logrado éxitos impresionantes, como los stents farmacoactivos, las prótesis valvulares percutáneas o los desfibriladores-resincronizadores cardiacos implantables entre muchos otros.

El proceso de investigación que conduce a un dispositivo hacia la práctica clínica es complejo y lleno de obstáculos, pero sin duda alguna, está sujeto a una continua evolución que busca superar esas barreras garantizando siempre la extrema calidad del proceso, dentro de unos tiempos y costos lo mas óptimos posibles.

No olvidemos el objetivo único y esencial de la investigación biomédica, que no es otro que “servir a la sociedad para mejorar su estado de salud”.

Tabla 1. Ensayos clínicos aleatorizados pragmáticos basados en registros

Fortalezas

Evidencia basada en estudios aleatorizados en la práctica clínica real
 Proceso de regulación simplificado
 Organizaciones de investigación académicas sin ánimo de lucro
 Una sola aprobación ética
 Tamaño de la muestra con una potencia estadística adecuada para eventos de interés
 El cribaje de selección previo es automático, eficiente y predecible
 Poblaciones de pacientes no seleccionadas-generalizables: eficacia y efectividad
 Gran número de eventos, lo que permite identificar los eventos muy poco frecuentes
 Evaluación automática de los parámetros de valoración
 Menor coste
 Fomentan la aplicación de la evidencia a la práctica clínica
 Evalúan los usos nuevos para dispositivos ya disponibles en la práctica

Debilidades

Calidad y validación de los datos
 Enmascaramiento respecto a las intervenciones
 Muy limitada monitorización
 Privacidad en estas bases de pacientes amplias
 Equilibrio entre eficacia y efectividad
 Evaluación mas difícil de los efectos en parámetros de valoración percibidos por los pacientes, como la calidad de vida
 Realización multinacional mas compleja

Tabla 2. Comparación entre ECA clásicos, ECA basados en registros y registros observacionales.

<u>ECA clásico</u>	<u>ECA basado en registros</u>	<u>Registro Observacional</u>
Aleatorizado	Aleatorizado	No aleatorizado
Causalidad	Causalidad	Generador de hipótesis / correlaciones
Cribaje arduo	Cribado por registro y alerta al investigador	Se registran todos los elegibles
Selectivo (5%)	Amplia selección (50-70%)	"All comers"
Adjudicación de objetivos	Objetivos del registro (limitada adjudicación)	Objetivos del registro
Cegado	Cegado simple / Abierto	Abierto
Monitorización completa	Monitorización selectiva	Monitorización del registro
Reporte estricto de EA	Reporte selectivo de EA	No reporte de EA
Limitado reporte del cribaje fallido	Reporte total del cribaje fallido	Se registra toda la población afectada
Generalización limitada	Alta generalización	Practica clínica real
Lento reclutamiento	Reclutamiento rápido	Reclutamiento continuo
Caro	Barato	Muy barato

Figura 1. Tipos de estudios requeridos a lo largo de la evaluación de un dispositivo cardiovascular. Se enmarcan en cuadro de color las tendencias actuales.

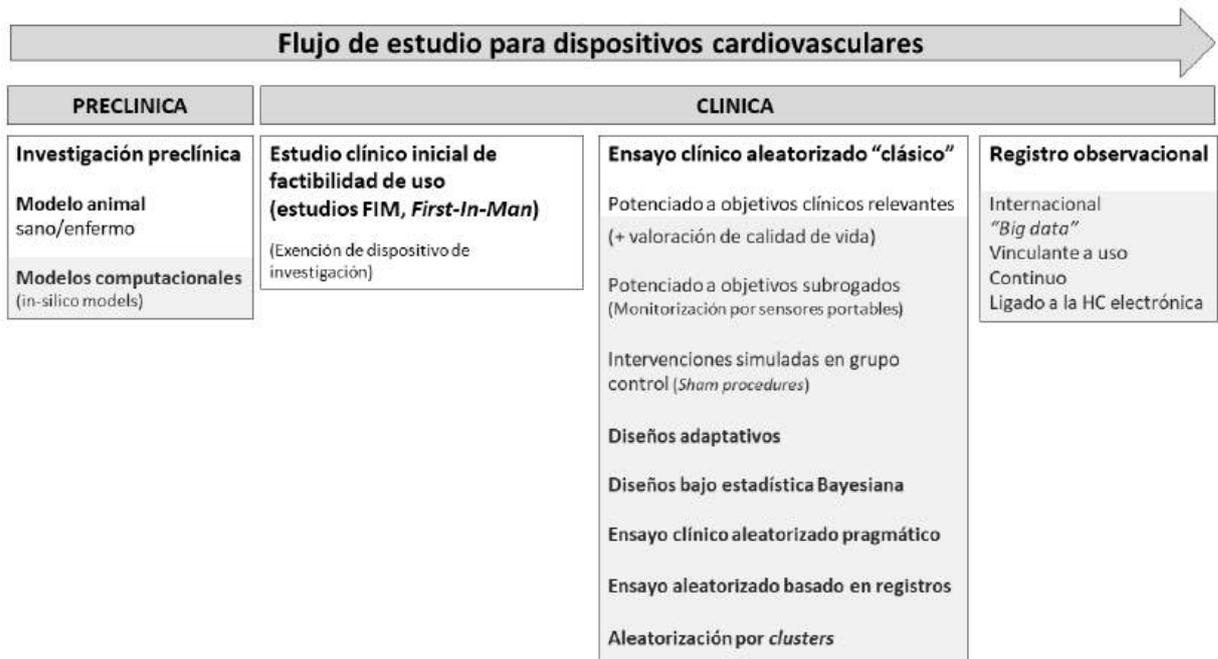
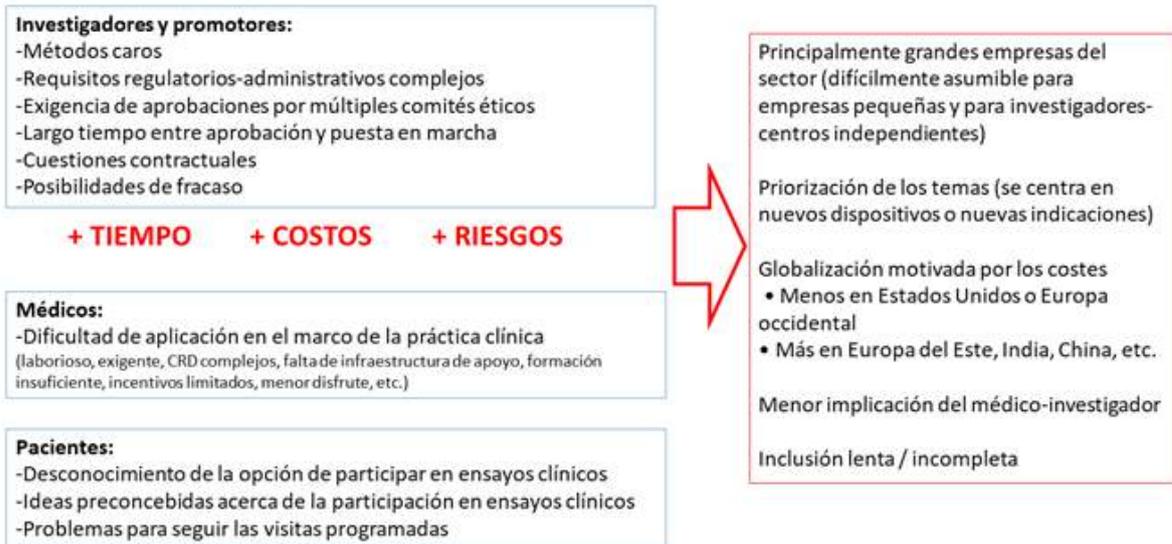
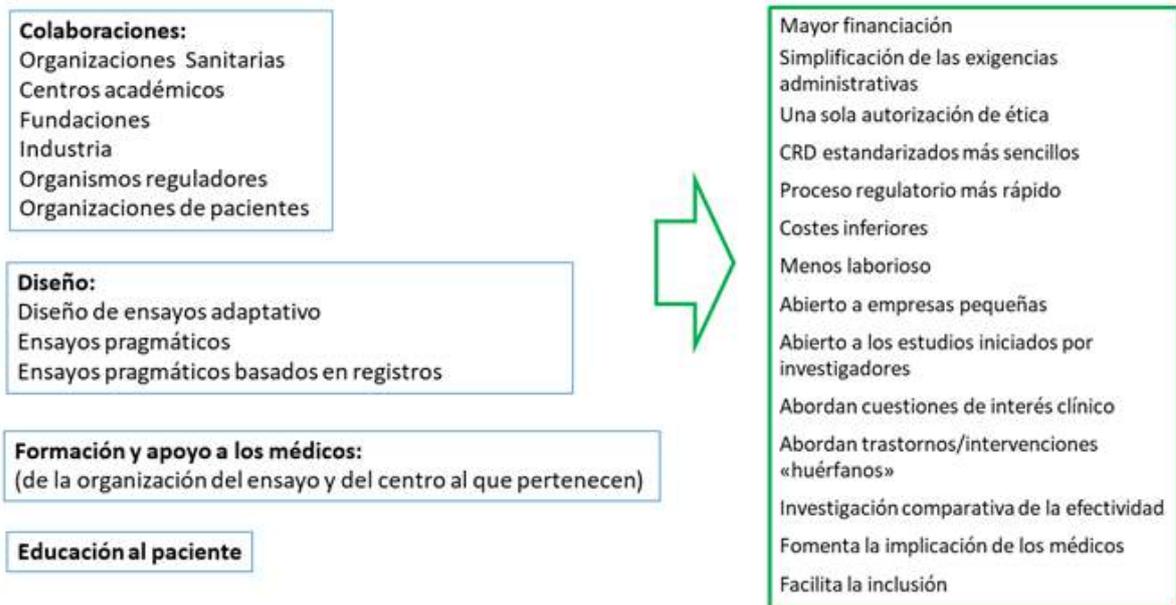


Figura 2. Ensayos clínicos aleatorizados. Se muestran las múltiples barreras y retos para su desarrollo e implementación, así como las posibles oportunidades y soluciones para mejorarlos.

Barreras y Retos



Oportunidades y Soluciones



Bibliografía

- Gal D, Thijs B, Glänzel W, Sipido KR. Hot topics and trends in cardiovascular research. *Eur Heart J*. 2019;40:2363-2374.
- De la Torre Hernández JM, Edelman ER. From nonclinical research to clinical trials and patient-registries: challenges and opportunities in biomedical research. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:1121-1133.
- Niederer SA, Lumens J, Trayanova NA. Computational models in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:100-111.
- Warner JJ, Crook HL, Whelan KM, Bleser WK, Roiland RA, Hamilton Lopez M, et al. American Heart Association partnering with regulators learning collaborative. Improving cardiovascular drug and device development and evidence through patient-centered research and clinical trials: a call to action from the value in healthcare initiative's partnering with regulators learning collaborative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e006606. Epub 2020 Jul 20.
- Leung JT, Barnes SL, Lo ST, Leung DY. Non-inferiority trials in cardiology: what clinicians need to know. *Heart*. 2020;106:99-104.
- Yin G, Lam CK, Shi H. Bayesian randomized clinical trials: From fixed to adaptive design. *Contemp Clin Trials*. 2017;59:77-86.
- Sepervand N, Alemayehu W, Das D, et al. Trends in the explanatory or pragmatic nature of cardiovascular clinical trials over 2 decades. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1122–1128.
- Fiore LD, Lavori PW. Integrating randomized comparative effectiveness research with patient care. *N Engl J Med*. 2016;374: 2152–2158.
- Jackson N, Atar D, Borentain M, Breithardt G, van Eickels M, Endres M, et al. Improving clinical trials for cardiovascular diseases: a position paper from the Cardiovascular Round Table of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37:747–754.
- Krittanawong C, Rogers AJ, Johnson KW, Wang Z, Turakhia MP, Halperin JL, et al. Integration of novel monitoring devices with machine learning technology for scalable cardiovascular management. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:75-91.

CAPÍTULO 11. ENSAYOS CLINICOS. TENDENCIAS EN UROLOGIA

Jose Luis Gutiérrez Baños. Jefe De Servicio De Urología. Hospital Universitario Valdecilla. Profesor Asociado De Urología. Universidad De Cantabria. Instituto De Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)

Felix Campos Juanatey. F.E.A. Urología. Hospital Universitario Valdecilla. Instituto De Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)

Mario Domínguez Esteban. F.E.A. Urología. Hospital Universitario Valdecilla. Instituto De Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)

La urología es una especialidad médico-quirúrgica que se ocupa del estudio, diagnóstico y tratamiento de las afecciones médicas y quirúrgicas del aparato urinario y retroperitoneo en ambos sexos y del aparato genital masculino sin límite de edad, motivadas por padecimientos congénitos, traumáticos, sépticos, metabólicos, obstructivos y oncológicos. Como tal especialidad, la urología tiene su propedeútica, semiología, nosología y procedimientos específicos diagnósticos y terapéuticos, quirúrgicos, endoscópicos y por medios físicos.

Una visión integral de la urología incluye las siguientes áreas: andrología, urolitiasis, endourología, oncología, urología funcional femenina y urodinámica, uropediatria, trasplante renal, y urología general que estudia el resto de las entidades nosológicas. (Orden SCO/3358/2006. BOE núm 261).

Los ensayos clínicos en urología están sujetos a las normas generales de todos los ensayos clínicos y sujetos a las normas de buena práctica clínica y ética siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki y pueden desarrollarse en todas las fases de los ensayos.

Como especialidad médico-quirúrgica además de los ensayos ligados a fármacos se añaden ensayos ligados a procedimientos quirúrgicos, evidentemente en estos casos no es aplicable el doble ciego pero sí el resto del proceso del ensayo, es decir la aleatorización, el ciego por parte del paciente etc.

En diversas áreas hay campos comunes con otras especialidades, sobre todo en el área de las infecciones, uro-oncología y trasplante renal lo que obliga a colaboración entre las diversas especialidades para realizar los ensayos.

Una forma de obtener una idea de la situación de los ensayos clínicos es entrar en la página web “clinicaltrials.gov”. Si únicamente buscamos bajo el término “urology” nos encontramos con que a fecha de 31 de marzo de 2021 hay 12.757 ensayos en diversos niveles de desarrollo, si lo acotamos a España obtenemos 597 ensayos de los cuales 132 están en fase de reclutamiento. Estos datos generales nos dan una idea del interés de la patología urológica en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Acorde a las áreas específicas del campo de la urología podemos dividir los ensayos clínicos en el ámbito de la urología en los siguientes apartados:

1. Infecciones del tracto urinario
2. Urología funcional: Incontinencia, vejiga hiperactiva, síntomas del tracto urinario/hipertrofia de próstata (STUI/HBP)

3. Urolitiasis
4. Trasplante renal
5. Andrología
6. Cirugía reconstructiva uretral
7. Uro-oncología

1. ENSAYOS EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Hay 22 ensayos, de los cuales 4 están en fase de reclutamiento. Lo habitual son ensayos en fase III y IV.

Los objetivos habituales son: Evaluar si el nuevo fármaco es más efectivo que el mejor aunque sea a expensas de mayores efectos adversos y determinar si el nuevo fármaco es tan eficaz como otros existentes pero con menores efectos adversos.

Los ensayos en infecciones urinarias complicadas son ensayos difíciles de hacer en los Hospitales Generales debido a los criterios de exclusión y sobre todo a la logística que requieren. Generalmente se excluyen pacientes con abscesos, enfermedad poliquística renal, reflujo vésico-ureteral, pacientes trasplantados, pacientes en hemodiálisis y pacientes con derivación urinaria. Pero además habitualmente exigen que el paciente no haya recibido antibiótico de ningún tipo las 48 horas previas al inicio del estudio, cosa que en nuestro medio es complicada ya que la mayoría de estos pacientes acuden al servicio de urgencias después de haber sido tratados con antibioterapia de forma empírica en su Centro de Salud. El diagnóstico inicial se basa en la clínica y analítica general ya que hay que iniciar el tratamiento antes de la recepción de los cultivos de orina y hemocultivos. Pero el mayor problema habitualmente es logístico ya que casi todos estos pacientes con infecciones graves entran a través de los servicios de urgencias, donde muchas veces pasan horas hasta que pueden pasar a las plantas de hospitalización lo que dificulta el proceso de reclutamiento, randomización e inicio del tratamiento asignado, eso sin tener en cuenta que a veces el inicio del tratamiento se debe hacer a horas en las que no está disponible el servicio de farmacia y el lugar de inicio del tratamiento no es el más adecuado.

En nuestra experiencia tuvimos 2 ensayos, *“A phase 3, multi-center, randomized, double blind, double dummy study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of carbavance (meropenem/RPX7009) compared to piperacilin/tazobactam in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis in adults”* y *“A multi-center, clinical study to assess the efficacy and safety of intravenous S-649266 in complicated urinary tract infections with or without pyelonephritis caused by gram-negative pathogens in hospitalized adults in comparison with intravenous imipenem/cilastatin”* que la logística, como señalábamos anteriormente, nos impidió su desarrollo en nuestro centro.

En las infecciones urinarias no complicadas es evidente que la logística se facilita mucho dado que habitualmente el paciente es visto en la consulta externa y el inicio del tratamiento se hace en horario de mañana.

Para este tipo de pacientes en la actualidad hay 2 ensayos clínicos en marcha y en fase de reclutamiento: *“A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Double-Dummy Study in Adolescent and Adult Female Participants Comparing the Efficacy and Safety of Gepotidacin to Nitrofurantoin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (Acute Cystitis)”* y *“Efficacy of Intravenous Fosfomycin in the Treatment of*

Complicated Urinary in Real-life Conditions. Impact of the CMI and Baseline Mutations. FOSFO-MIC Project. Case-Control”.

2. ENSAYOS EN UROLOGIA FUNCIONAL, STUI/HBP

Agrupan un número importante de trastornos del tracto urinario inferior que van desde los síntomas del tracto urinario inferior asociados a la hipertrofia benigna de próstata (STUI/HBP) a la incontinencia de orina independientemente de su origen y otros trastornos funcionales como la vejiga hiperactiva.

Hay un elevado número de ensayos relacionados en este grupo. Así por ejemplo en relación con los STUI/HBP encontramos 82 estudios, de los cuales están en fase de reclutamiento 19; si lo que buscamos es a partir de incontinencia urinaria encontramos en España 51 estudios de los cuales 13 están en fase de reclutamiento. Existe una mezcla importante ya que muchos de estos estudios entran en ambos campos de búsqueda.

Los ensayos en relación con fármacos fueron muy numerosos hace años, se utilizaron diversas moléculas pertenecientes al grupo de los alfa-bloqueantes (alfuzosina, tamsulosina, silodosina) y los inhibidores de la 5 alfa reductasa (finasteride, dutasteride) para el tratamiento de la HBP.

También dentro del tratamiento de los STUI/HBP y de la vejiga hiperactiva se hicieron múltiples ensayos con antimuscarínicos (tolterodina, fesoterodina, desfesoterodina, solifenacina, oxibutinina, propiverina) y beta 3 agonistas (mirabegrón, vibegrón) destinados a bloquear la actividad del músculo detrusor de la vejiga.

Posteriormente se hicieron ensayos diversos asociando fármacos que actuasen tanto a nivel del cuello vesical y estroma prostático, o bien que actuasen sobre el cuello vesical y el músculo detrusor. Nuestro Servicio participó en varios de ellos en fase 4 y recientemente en *“An International phase 3, randomized, double blind, placebo and active (tolterodine) controlled multicenter study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder”* y *“Estudio observacional prospectivo sobre el uso de BOTOX en la práctica clínica habitual para el control de la incontinencia urinaria en pacientes con vejiga hiperactiva idiopática. Estudio GRACE”*

El objetivo de estos ensayos es valorar la mejoría de la sintomatología, número de episodios de incontinencia, episodios de urgencia, disminución del volumen perdido por la incontinencia, cambios en la flujometría.

Dado que este tipo de patología genera síntomas muy variados y que van muy ligados a la percepción individual de cada paciente se tiene que utilizar métodos que eviten la percepción subjetiva todo lo posible. Así la influencia en la fuerza del chorro miccional se debe hacer mediante flujometría; la objetivación de los cambios en la sintomatología se realiza a través del IPSS (International Prostatic Symptoms Score); de suma importancia es también el diario miccional de 3 días que nos permite cuantificar los cambios en la frecuencia miccional, los episodios de urgencia, episodios de incontinencia y la nicturia; la pérdida de orina se debe cuantificar mediante el “pad test”; la repercusión sobre la calidad de vida se hace mediante cuestionarios validados. Todos estos requisitos destinados a objetivar unos síntomas subjetivos hace que a veces no sea fácil el desarrollo de los ensayos ya que requieren una buena colaboración por parte del paciente.

Es de interés ver que en este apartado aparecen múltiples estudios en relación con procedimientos quirúrgicos, como es obvio no pueden ser doble ciego pero sí son aleatorizados y en la mayoría de las ocasiones el paciente desconoce la modificación técnica o el implante utilizado. Así por ejemplo podemos tener *“Prospective Randomized Controlled Trial to Compare Early Urinary Continence Recovery After Robotic Assisted Radical Prostatectomy With or Without Posterior Rhabdosphincter Reconstruction”* en el que se compara una modificación quirúrgica para ver la mejora de la continencia post-prostatectomía o bien el estudio *“Fundación Instituto Valenciano de Oncología Prospective Registry for Patients Undergoing Male Sling or Artificial Urinary Sphincter After Prostatectomy or Radiation Therapy for Prostate Cancer”* en el que se comparan dos dispositivos diferentes en el tratamiento de la incontinencia post-prostatectomía.

De forma similar en el tratamiento de la HBP podemos ver numerosos estudios relacionados con procedimientos quirúrgicos: *“Evaluation of Surgical and Functional Results of the Application of MOSES Technology in the Holmium Laser Prostate Enucleation as a Treatment for Tract Symptoms Lower Urinary Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia Prospective”*, *“Controlled Investigation of Prostate Artery Embolization Compared to Holmium Laser Enucleation of the Prostate for the Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia Prospective”*; o con utilización de dispositivos que se comparan con los estándares de tratamiento quirúrgico: *“One-arm, Multi-center, International Prospective Study to Assess the Efficacy of Medi-Tate Temporary Implantable Nitinol Device (iTind™) in Subjects With Benign Prostatic Hypertrophy”*.

3. ENSAYOS EN UROLITIASIS

Es el apartado donde menos ensayos clínicos se encuentran. De hecho, en España no sale referenciado ninguno que esté en fase de reclutamiento, y solo hay estos 2 estudios ya completos: *“Study of the Crystallization Inhibition Capacity of the Uric Acid in Urine in a Group of Lithiasic Patients After Intake of a Food Supplement”* y *“Study of the Effects of the Consumption of Different Products Cocoa Derivatives at the Risk of Crystallization of Uric Acid in Urine of Volunteers”*.

Si la búsqueda no se filtra por países el número de estudios es de 451, siendo la mayoría en relación con la influencia de la dieta e ingesta de líquidos y la formación de cálculos urinarios y los estudios comparando diversas vías de abordaje quirúrgica o utilización de stents o fuentes energéticas para la destrucción del cálculo.

Los estudios más frecuentes han estado en relación con la terapia médica expulsiva, la mayoría en fase 4. El objetivo de estos ensayos es valorar el aumento de expulsión espontánea de los cálculos y la disminución del tiempo hasta su expulsión espontánea. Habitualmente los ensayos se han realizado con alfa-bloqueantes, especialmente con tamsulosina y silodosina; pero también se han realizado con bloqueantes de calcio e inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.

4. ENSAYOS EN TRASPLANTE RENAL

Se contabilizan 35 estudios a nivel global, de los cuales 10 están en fase de reclutamiento; todos ellos están en relación con la detección precoz y la prevención del rechazo del injerto. Habitualmente dichos ensayos se realizan en el ámbito de los servicios de nefrología.

5. ENSAYOS EN ANDROLOGIA

Dentro del ámbito de la andrología se tratan diversas condiciones, para las que se han diseñado múltiples ensayos clínicos, ya que muchas de ellas reciben terapias farmacológicas.

Para la enfermedad de Peyronie, la búsqueda en clinicaltrials.gov muestra 23 ensayos, siendo la mayoría de ellos en relación con el uso de colagenasa de *Clostridium histolyticum* - denominado AA4500 en fase experimental- a diferentes dosis, número de aplicaciones, y asociado o no a terapias adyuvantes. Las nuevas tendencias en esta patología, con estudios en fases de reclutamiento iniciales, son empleando células madre de diferente origen (mesenquimales, adiposas..), plasma rico en plaquetas (PRP), y ondas de choque de baja intensidad.

Respecto a la disfunción eréctil (DE), se identifican 495 registros en clinicaltrials.gov, de los cuales 25 cuentan con presencia española. El tratamiento de la DE sufrió una revolución en los 1996, cuando tras descubrirse el papel clave en la erección del óxido nítrico – y su mensajero secundario guanosina monofosfato cíclico (GMPc)-, se sintetizó el primer fármaco que actuaba como inhibidor de la enzima 5 fosfodiesterasa (iPDE5). Sildenafil -en los ensayos UK-92,480- demostró su efectividad en numerosos ensayos, convirtiéndose en uno de los medicamentos más icónicos de la historia. Desde entonces, otros iPDE5 (vardenafilo, tadalafilo, avanafilo) han sido evaluados mediante ensayos clínicos para conocer su efecto a diferentes dosis y formulaciones en DE con diferentes etiologías, y asociadas a otras terapias. Debemos mencionar una situación especial que es la DE tras prostatectomía radical por cáncer de próstata, en la que se han probado múltiples tratamientos, y en la que se han realizado ensayos –de momento sin lograr evidencia- intentando realizar una rehabilitación de las erecciones tras la cirugía. Las nuevas tendencias en el tratamiento de esta patología –acorde a la cantidad de ensayos en diferentes fases de reclutamiento- son empleando ondas de choque de baja intensidad, sobre las que falta esclarecer no sólo su efectividad, sino también su forma de administración más eficaz. Actualmente está en marcha un estudio español evaluando su utilidad en pacientes tras cirugías de próstata. Otras líneas de tratamiento actuales son empleando diferentes estirpes de células madre, o PRP –con esta terapia hay un estudio español en marcha, comparando plasma pobre en plaquetas con PRP-.

6. ENSAYOS EN CIRUGIA URETRAL

La búsqueda en clinicaltrials.gov identifica 32 estudios, de los cuales tan solo 1 cuenta con presencia española –siendo nuestro centro el participante-.

Plantear ensayos clínicos para comparar resultados quirúrgicos no es tarea sencilla. En numerosas ocasiones, los nuevos abordajes y técnicas son adoptadas en la práctica clínica sin la realización de ensayos aleatorizados controlados, debido a sus claras ventajas en estudios prospectivos comparativos, unido a la complejidad de diseñar un ensayo específico para ponerlas de manifiesto. Además, muchas veces resulta complejo definir el resultado a comparar entre los diferentes abordajes o técnicas: efecto oncológico (extirpación completa, márgenes quirúrgicos afectados, número de ganglios linfáticos obtenidos...), complicaciones de la cirugía (estimación de pérdida sanguínea, días de ingreso, re-intervenciones...), tiempo quirúrgico, satisfacción con la intervención (dolor postoperatorio, resultado cosmético...). Un buen ejemplo de esta problemática se pone de manifiesto en la evaluación de las molestias postoperatorias en la boca tras la obtención de injertos orales para usar en cirugía

reconstructiva. Desde 2012 se han publicado 3 ensayos aleatorizados, metodológicamente bien diseñados para evaluar el dolor en la zona de la boca de la que se toman injertos y el efecto específico de cerrar el defecto creado o dejarlo abierto para que cicatrice por segunda intención. El primer estudio encontró ventajas clínicas en no cerrar la herida, el segundo demostró beneficio en el cierre de la zona donante, y el tercer estudio no demostró inferioridad de una práctica respecto a la otra. Dado el mayor tamaño muestral y mejor diseño de este último ensayo, sus conclusiones parecen más acertadas, sin embargo, la ausencia de herramientas específicas de medida validadas sigue siendo fuente de controversia.

El problema de la definición de éxito quirúrgico y la selección de end-points adecuados se agrava cuando las cirugías son para corregir aspectos funcionales, como la calidad miccional. En cirugía uretral, la consideración de éxito tras una intervención es controvertida. Clásicamente, se ha asumido la ausencia de nuevas instrumentaciones como el paradigma del éxito, pero este criterio incluye a los pacientes con recidivas claras de su estenosis uretral y que rechazan nuevos tratamientos, y a los pacientes sin estenosis, pero con secuelas de la intervención que pueden afectar a su calidad de vida –como por ejemplo la incontinencia urinaria-. Para refinar estos criterios, y facilitar una comparación objetiva de los resultados entre técnicas y centros, se ha propuesto una definición anatómica de éxito, considerando que el paso por la uretra de un cistoscopio de un calibre de 16 French excluye la presencia de estenosis relevantes. Además, para evaluar el impacto sobre la calidad de vida de la patología uretral y el resultado tras la intervención se ha definido en 2011 un cuestionario PROM (Patient Reported Outcomes Measure) específico para patología uretral. Tras su validación inicial, ha sido posteriormente traducido a otros idiomas, incluyendo en 2016 el español. Adicionalmente, otros cuestionarios no específicos suelen emplearse para evaluar las consecuencias de la intervención sobre otras esferas, como la incontinencia urinaria o la función eréctil. En los ensayos actuales, ambos criterios –anatómico y de calidad de vida- son contemplados y comparados, permitiendo una mejor interpretación de los resultados obtenidos con las diferentes opciones terapéuticas.

El ensayo clásico por excelencia en cirugía uretral lo publicó JW Steenkamp en 1997, comparando la dilatación uretral –empleando sondas de sucesivos calibres para aumentar el diámetro de la luz uretral- con la uretrotomía interna endoscópica (DVIU) –seccionando la zonaestenótica desde el interior de la uretra empleando un cuchillito montado en un endoscopio-.

También relativo a tratamientos endoscópicos, se han realizado ensayos clínicos aleatorizados comparando maniobras adyuvantes tras la DVIU, con la intención de prolongar su éxito. Se ha ensayado la utilización de auto-cateterismos (paso retrógrado de sondas uretrales por el propio paciente), uso de corticoides como lubricante durante los auto-cateterismos, inyecciones intralesionales de agentes antifibróticos (Mitomicina C) o inmunosupresores (corticoides). La mayoría de estos ensayos incluyen números muy reducidos de pacientes –sin realizar un cálculo del número de pacientes necesarios para conseguir adecuada potencia estadística- asociado a seguimientos muy cortos, y otras fuentes de sesgos, con lo cual sus resultados han sido cuestionados.

Recientemente, en un esfuerzo multicéntrico en Reino Unido, se ha comparado una técnica endoscópica (DVIU) con la realización de uretroplastia en estenosis bulbares recidivadas. El “*OPEN TRIAL*” es un ensayo aleatorizado diseñado para evaluar los resultados funcionales - tiempo hasta una reintervención- y los percibidos por el paciente, usando un cuestionario

PROM (Goulao et al., 2020). Tras 2 años de seguimiento mínimo, se aprecia que ambas técnicas mejoran los síntomas, con un mayor beneficio de la uretroplastia en cuanto a la duración de los efectos. Estos hallazgos confirman la hipótesis propuesta en base a los estudios retrospectivos en que se basaba este estudio, reafirmando la práctica clínica de plantear una uretroplastia tras un fallo de uretrotomía interna previa. Obviamente, en un estudio como este resulta imposible realizar el “ciego” del paciente y esto podría teóricamente modular sus respuestas y por tanto los resultados. Esta fuente de sesgos es muy común en estudios comparando abordajes quirúrgicos y técnicas diferentes, como puede ser la ampliación uretral mediante injertos de mucosa oral frente al uso de colgajos locales.

No está bien establecido cuál es la vía de abordaje mejor para la colocación de injertos en la cirugía de la estenosis uretral, dorsal o ventral. Para intentar aclarar esta incógnita surge el “estudio DoVe (Dorsal vs. Ventral)”. Es un estudio aleatorizado prospectivo de ciego simple – el paciente no sabe qué intervención se le va a realizar- comparando específicamente los resultados quirúrgicos y funcionales obtenidos con la colocación dorsal de injertos en uretra bulbar frente a su colocación ventral. Todos los pacientes, en el momento de su inclusión, cubren preoperatoriamente cuestionarios validados de función eréctil, función eyaculatoria, sintomatología miccional, incontinencia urinaria y calidad de vida. Postoperatoriamente, la evaluación se realiza con cistoscopio flexible 16F –criterio anatómico de éxito- y con flujometría y con los cuestionarios, a los 3, 6 y 12 meses. Nuestro centro participa activamente en este estudio, habiendo incluido hasta el momento 4 pacientes.

En estenosis de uretra bulbar está en marcha otro ensayo aleatorizado prospectivo y de ciego simple. En este caso, los pacientes candidatos deben tener estenosis bulbares de longitud corta (< 3 cm), por lo que no precisan el uso de injertos. Las intervenciones son la anastomosis con sección completa del cuerpo esponjoso uretral o la anastomosis uretral sin transección del tejido esponjoso (técnica “non-transecting”). Este ensayo, llamado “VeSpAR (Vessel Sparing vs. Anastomotic Repair)” busca comparar el resultado anatómico –evaluado con cistoscopia 16F- y funcional –evaluado mediante flujometría y cuestionarios validados de función eréctil, función eyaculatoria, sintomatología miccional, incontinencia urinaria y calidad de vida-.

Estos últimos ensayos son metodológicamente mejores que los realizados en las décadas previas. Como concluye un recientemente publicado estudio, son precisos ensayos de calidad para producir evidencias sólidas, ya que hasta este momento los ensayos clínicos en cirugía uretral eran de una calidad subóptima.

7. ENSAYOS EN URO-ONCOLOGIA

Los ensayos en uro-oncología son, sin lugar a duda, los más numerosos. En carcinoma renal encontramos 1741 estudios y 349 en reclutamiento a nivel mundial, en España son 119 y 31 respectivamente. En cáncer de vejiga hay 1280 estudios de los cuales 339 están en fase de reclutamiento; en España son 89 y 34 respectivamente. En cáncer de próstata, el tumor más frecuente en varones, encontramos 5007 estudios de los que 993 están en reclutamiento. En España la situación es de 211 estudios de los que 53 están en fase de reclutamiento. En cáncer de testículo hay 256 de los cuales 27 están en fase de reclutamiento. En España sólo encontramos 6 estudios sobre el cáncer de testículo de los cuales sólo hay 1 en fase de reclutamiento.

7.1 CANCER RENAL

El cáncer renal representa, aproximadamente, el 3% de todos los cánceres, con una mayor incidencia en los países occidentales. En las últimas dos décadas su incidencia ha aumentado un 2% anual, diagnosticándose 99,200 nuevos casos y 39,100 muertes por el mismo durante 2018 (10EAU). En Europa, la mortalidad por cáncer renal aumentó hasta principios de los años 90, estabilizándose y con tendencia a disminuir, desde entonces.

La llegada de la cirugía mínimamente invasiva, a principios de los años 90, así como de las terapias dirigidas para la enfermedad avanzada, a comienzos de este siglo, han mejorado enormemente el tratamiento local y sistémico de esta enfermedad y han sido motivo de múltiples y diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales, para evaluar el potencial beneficio de estas y su seguridad.

Cabe destacar que, con el avance tecnológico que vivimos en la última década, empiezan a surgir estudios que pretenden analizar la utilidad diagnóstica de diferentes recursos. Un ejemplo sería este ensayo español: *“3D-biomodels for Surgical Planning in Patients With Renal Cancer and Vascular Involvement (3DUrologia)”*

Respecto al tratamiento de la enfermedad localizada, destacamos los siguientes estudios:

1. *A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma (Van Poppel, H., et al.).*
2. *Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. (Pierorazio, P.M., et al.)*
3. *Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. (Rivero, J.R., et al.)*

En la enfermedad avanzada, durante años, el tratamiento sistémico se basó en el Interferón (INFalfa) y la interleuquina (IL-2). Los ensayos centrados en la vía de la tirosinquinasa y del mTOR demostraron un importante beneficio de estos fármacos frente a IL-2 e INFalfa en todos los grupos de riesgo. En los últimos años son numerosos los ensayos que evalúan el papel de nuevos agentes inmunoterápicos (anticuerpos monoclonales e Inhibidores de puntos de control inmunitario).

1. *Phase III CheckMate 214 trial (NCT 02231749) of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC).*
2. *The Keynote-426 trial (NCT02853331): combination of axitinib plus pembrolizumab vs. sunitinib in 861 treatment-naïve cc-mRCC patients*
3. *The JAVELIN trial investigated 886 patients in a phase III RCT of avelumab plus axitinib vs. sunitinib.*
4. *Phase III trial of first line sunitinib over interferon alfa (IFN-alpha) for metastatic renal cell carcinoma (RCC).*
5. *The Alliance A031203 CABOSUN randomised phase II trial comparing cabozatinib and sunitinib in first-line in 157 intermediate- and poor-risk patients.*

6. *El estudio RECORD-1 comparó everolimus mas el mayor tratamiento de soporte (BSC) vs. placebo plus BSC en pacientes previamente tratados con anti-VEGFR (intolerantes o que progresaron)*

Clásicamente el manejo terapéutico del tumor renal se ha centrado en el tratamiento radical de la lesión primaria asociando tratamiento sistémico en el caso de enfermedad diseminada. Para valorar la utilidad de este planteamiento en la época de las terapias dirigidas, así como el tratamiento radical diferido han surgido diferentes estudios que merece la pena mencionar:

- *CARMENA, a phase III non-inferiority RCT investigating immediate CN followed by sunitinib vs. sunitinib alone.*
- *The randomised EORTC SURTIME* que evaluó la eficacia de la cirugía inmediata vs diferida tras tratamiento sistémico.

7.2 CANCER DE VEJIGA NO MUSCULO-INFILTRANTE (CVNMI)

El cáncer de vejiga es el cuarto tumor más frecuente. El cáncer de vejiga no músculo infiltrante supone el 75% de los tumores de vejiga. La incidencia en la Unión Europea es de 19 casos por 100.000 en varones y 4 por 100.000 mujeres.

El tratamiento clásico es la resección transuretral del tumor (RTU) seguido de instilaciones endovesicales con quimioterápicos como la MMC o la epirrubicina o bien con BCG, dependiendo del riesgo de recidiva/progresión.

En todos los ensayos el objetivo es disminuir el riesgo de recidiva y de progresión tumoral así como la conservación de la vejiga.

Desde el punto de vista de ensayos en el aspecto quirúrgico tenemos algunos que comparan diversas fuentes de energía para realizar la RTU como *“En Bloc Bladder Tumour Resection: Prospective Randomized Evaluation of Monopolar, Bipolar and Laser Energy”* o el [“En Bloc Bladder Tumor Resection: Prospective Randomized Study”](#) en el que se compara el efecto de la resección en bloque del tumor versus la forma clásica en fragmentos.

Desde los trabajos de Morales con las instilaciones de BCG a finales de los años 70 prácticamente todos los estudios han estado en relación con las dosis, duración del tratamiento, combinación con otros quimioterápicos especialmente con la MMC o bien la aplicación de algún quimioterápico nuevo como el caso de la gemcitabina.

En los últimos años la aparición de inmunoterápicos del grupo de los inhibidores de los “check-point” (anti PD1, PDL1, CTL4), han revolucionado el tratamiento del CVNMI, especialmente el de alto riesgo y sobre todo en los fallos al tratamiento con la BCG cuya alternativa es la cistectomía precoz con la morbilidad y efectos secundarios que ello conlleva.

Existen en la actualidad 15 ensayos en marcha en pacientes no respondedores a la BCG, siendo el *KeyNote 057* el más importante hasta ahora (*Phase II Trial of Pembrolizumab for patients with high risk nonmuscle invasive bladder cancer unresponsive to BCG*).

Nuestro servicio participa en 2 de los ensayos en desarrollo para pacientes con fallo tras BCG: *“A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Nivolumab in Combination with Intravesical BCG versus Standard of Care BCG Alone in Participants with High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer That Is Persistent or Recurrent After Treatment with BCG”*, *“Estudio fase 2,*

aleatorizado, abierto, de nivolumab o nivolumab/ BMS-986205 solos o en combinación con BCG intravesical, en pacientes con cáncer de vejiga sin invasión muscular, de alto riesgo, sin respuesta a BCG (CA209-9UT)”.

También están en desarrollo ensayos con inhibidores del receptor del factor de crecimiento fibroblástico, en uno de ellos participa nuestro servicio: *“Estudio fase II aleatorizado de Erdafitinib frente a la selección del investigador de quimioterapia intravesical en sujetos que recibieron el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) y presentaron recidiva de cáncer de vejiga no músculo-invasivo (NMIBC) de alto riesgo y mutaciones o fusiones del FGFR”.* Los criterios de inclusión son complejos ya que además del fallo al tratamiento con BCG requieren la presencia de mutaciones el FGFR en las muestras de tumor.

También hay ensayos en pacientes BCG naïve, en estos casos se combina la administración de BCG con algún inhibidor de los “check points” (*“NCT03528694POTOMAC, fase 3 con durvalumab+BCG”; “NCT04134000 BladderGATE, fase 1 atezolizumab con BCG”; “NCT03799835ALBAN, fase 3 atezolizumab con BCG”*) o bien se administra únicamente el inhibidor de los check-points (*“NCT03504163, fase 2 con pembrolizumab solo”*)

7.3 CANCER DE VEJIGA MUSCULO-INFILTRANTE (CVMI)

Es el 7º en frecuencia en hombres, cayendo a la undécima posición si consideramos ambos sexos. Su incidencia es de 9 (hombres) y 2 (mujeres) por 100.000 habitantes/año.

Los ensayos clínicos en CVMI se han centrado históricamente en el papel del tratamiento oncológico-sistémico como adyuvante a la cirugía, antes de la misma (neo-adyuvancia) o tras esta, así como los diferentes regímenes quimioterápicos a emplear. En los últimos 5 años, la inmunoterapia está siendo la protagonista de la mayoría de ellos, bien como segunda línea tras fracaso de los regímenes quimioterápicos convencionales o como alternativa para aquellos que no son candidatos a los mismos. Entre ellos podemos destacar este estudio clásico: *“The International phase III trial (BA06 30894) assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer.”* Nuestro grupo, además, participa activamente en varios ensayos en este campo: *“Ensayo NIAGARA: Ensayo fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico e internacional para determinar la eficacia y la seguridad de durvalumab en combinación con gemcitabina + cisplatino como tratamiento neoadyuvante seguido de durvalumab en monoterapia como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo”* y *“Ensayo DUTRENEO: A randomized phase II trial of DURvalumab and TRemelimumab versus chemotherapy as a NEOadjuvant approach to muscle-invasive urothelial bladder cancer (MIBC) patients prospectively selected by an interferon-gamma immune signature”.*

En relación con el manejo de la enfermedad localizada son varios los estudios que han valorado la eficacia de alternativas como la quimio-radioterapia, mostrando resultados muy interesantes:

- 1. A multicenter, phase 3 trial, randomized 360 patients with muscle-invasive bladder cancer to undergo radiotherapy with or without synchronous chemotherapy. Régimen de tratamiento: fluorouracilo (500 mg por m2 de superficie corporal por día) durante los días 1 a 5 y 16 a 20 de radioterapia y mitomicina C (12 mg por m2) el día 1.*
- 2. Actualmente en nuestro centro estamos poniendo en marcha el ensayo Sunrise 2: Phase 3, Multi-center, Randomized Study Evaluating Efficacy of Gemcitabine*

Intravesical Delivery System in combination with Anti- PD-1 Antibody versus Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (MIBC) of the Bladder who are not Receiving Radical Cystectomy

Con la llegada de la cirugía mínimamente invasiva (cistectomía laparoscópica y/o robótica) son muchos los estudios que han comparado la misma con la cirugía abierta destacando el siguiente estudio: *“Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial”*.

7.4 CANCER DE PROSTATA (CaP):

Sin lugar a duda el CaP representa la patología urológica estrella en los que a ensayos clínicos y estudios científicos se refiere. Según área geográfica, representa el 1er o 2º cáncer más frecuente en el varón, con 1,1 millones de nuevos diagnosticados en 2012 a nivel mundial, representando el 15% de todos los cánceres diagnosticados. Podemos destacar múltiples trabajos de calidad en las distintas fases del diagnóstico y tratamiento del mismo.

En relación al diagnóstico inicial-despistaje del Ca.P:

1. *The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): a randomized multi-center trial with a predefined centralized database, analysis plan and core age group (55–69 years) evaluating prostate-specific antigen (PSA) testing in eight European countries.*
2. *The prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) cancer screening trial included 76685 men, ages 55–74 yr, randomized to what the authors termed systematic versus opportunistic screening.*
3. Diferentes estudios, ensayos han demostrado la utilidad de diferentes test séricos que mejoran el potencial diagnóstico del PSA. De entre estas pruebas destacamos el 4K score y el prostate health index (PHI). Este último, más ampliamente evaluado de forma prospectiva, sirviendo como ejemplo el siguiente estudio: *“A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range”*.

En relación con el diagnóstico por imagen y más concretamente en relación con el papel de la RMN con contraste y la biopsia por fusión de imágenes destacamos 3 estudios prospectivos randomizados en pacientes sin biopsia previa:

1. *(PRECISION) trial, 500 biopsy-naïve patients were randomised to either MRI-TBx only or TRUS-guided systematic biopsy only.*
2. *In the Assessment of Prostate MRI Before Prostate Biopsies (MRI-FIRST) trial, 251 biopsy-naïve patients underwent TRUS-guided systematic biopsy by an operator who was blinded to mpMRI findings, and MRI-TBx by another operator.*
3. *The Met Prostaat MRI Meer Mans (4M) study included 626 biopsy-naïve patients; all patients underwent systematic biopsy, and those with a positive*

mpMRI (Prostate Imaging Reporting and Data System [PI-RADS] 3-5, (51%) underwent additional in-bore MRI-TBx.

En este aspecto nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado que ha incluido 186 pacientes sin biopsia prostática previa, a los cuales se les realizó el PHI y la biopsia. A la mitad además se les realizó una RMN prostática. El objetivo fue valorar la utilidad de PHI y la RMN en nuestro medio en pacientes con indicación de biopsia de próstata con PSA 4-10: *“Utilidad del p2PSA, %2proPSA y prostate health index (PHI) y la Resonancia Nuclear Multiparamétrica (RNMM) como herramientas diagnósticas en pacientes con sospecha de Cáncer de Próstata”* (Aprobado por el CEIC HUMV. 2014)

En la enfermedad avanzada, La relación entre la deprivación androgénica y el cáncer de próstata, ha motivado múltiples trabajos a lo largo de la historia, confirmando este hecho, y por otro lado valorando la eficacia y seguridad de diferentes formulaciones y formas de administración. Un ejemplo clásico sería la comparación entre el Bloqueo Hormonal Intermitente vs continuo: *“The SWOG 9346 is the largest trial addressing IAD in M1b patients: Out of 3,040 screened patients, only 1,535 patients met the inclusion criteria”*. O el BH inmediato (mandatorio en pacientes sintomáticos) vs diferido, destacando una revisión de la Cochrane donde se incluyen 4 ensayos clínicos randomizados: the VACURG I and II trials, the MRC trial, and the ECOG 7887 study.

En cuanto al tratamiento combinado destacamos 3 estudios prospectivos randomizados que evaluaron la utilidad de asociar quimioterapia con docetaxel al bloqueo hormonal:

- 1. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial.*
- 2. Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer (CHAARTED Trial)*
- 3. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial.*

Más recientemente varios estudios prospectivos randomizados han evaluado el papel de los nuevos agentes hormonales (abiraterona, enzalutamida y apalutamida):

- 1. Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer (ENZAMET)*
- 2. A Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (ARCHES)*
- 3. A Study of Apalutamida (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC (TITAN)*
- 4. A Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Participants With High-Risk, Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer (mHNPC)*

Evaluando el efecto que tiene el tratamiento del tumor primario en la enfermedad metastásica:

1. *HORRAD trial*. 432 patients were randomised to ADT alone or ADT plus EBRT to the prostate.
2. The *STAMPEDE trial* evaluated 2,061 men with mCSPC who were randomised to ADT alone vs. ADT plus RT to the prostate.

Respecto a la utilidad de los nuevos agentes hormonales en la etapa de resistencia a la castración sin metástasis destacamos tres ensayos fase 3 controlados con placebo: *PROSPER*, *SPARTAN* y *ARAMIS*, que evaluaron la supervivencia libre de metástasis en pacientes CRPC (MO CRPC) tratados con enzalutamida (*PROSPER*) vs. placebo o apalutamida (*SPARTAN*) vs. placebo o darolutamida vs. placebo (*ARAMIS*), respectivamente.

En cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) destacamos los siguientes ensayos-estudios pivotaes que facilitaron la comercialización de las siguientes moléculas en este escenario:

1. *Phase III trial COU-AA-302*. Se evaluó abiraterone en 1088 pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos quimio-naïve randomizándose los pacientes a abiraterone con prednisone versus placebo con prednisona.
2. *Phase III trial (PREVAIL)* similar al anterior pero con enzalutamide, sin prednisona.
3. Estudio *TAX-327*: compara docetaxel con mitoxantrone con prednisona.
4. *Phase III trial (TROPIC trial)* comparando cabazitaxel mas prednisona con mitoxantrone mas prednisone en 755 pacientes que habían progresado tras quimioterapia con docetaxel.
5. Tras tratamiento con quimioterapia:
 1. *phase III trial (COU-AA-301)* un total of 1,195 patients with mCRPC were randomised 2:1 to abiraterone acetate plus prednisone or placebo plus prednisone.
 2. The *AFFIRM study* randomised 1,199 patients with mCRPC in a 2:1 fashion to enzalutamide or placebo.
 3. *Phase III trial (ALSYMPCA)*. The only bone-specific drug that is associated with a survival benefit is the alfa-emitter radium-223. 921 patients with symptomatic mCRPC, who failed or were unfit for docetaxel, were randomised to six injections of 50 kBq/kg radium-223 or placebo, plus standard of care.

En este sentido desde el servicio de urología del H.U.M Valdecilla y a través de nuestras unidades específicas de uro-oncología y onco-pelvis, hemos participado y participamos en diferentes ensayos que abarcan las distintas etapas del cáncer de próstata:

1. *Ensayo Fase III, PRESIDE (Astellas): enzalutamida más docetaxel en pacientes con CRPCm que han progresado a enzalutamida.*
2. *Ensayo Fase III, ARN-509 (Janssen): Estudio de nuevo antiandrogeno (ARN-509) en el tratamiento del paciente con CRPC no metastasico. (SPARTAN trial)*
3. Estudio observacional retrospectivo: “*USO DE LA CASTRACION QUIMICA MEDIANTE ANALOGOS DE LA LHRH Y/O ANTIANDROGENOS ESTEROIDEOS Y NO ESTEROIDEOS EN LA COMUNIDAD DE CANTABRIA (AREA SANITARIA I): REVISION DE LAS INDICACIONES, TOLERANCIA Y EFICACIA DE LOS MISMOS*”. Autorizado (2017) por la Gerencia de Atención Primaria del SCS.

4. Estudio observacional retrospectivo: *“REGULACIÓN DEL TRANSPORTADOR INSULÍN-DEPENDIENTE GLUT4 DURANTE LA PROGRESIÓN TUMORAL EN LA PRÓSTATA”*. Autorizado por el Comité de Ética del HUMV (2017).
5. *Estudio IDENTIFICA: Estudio observacional y transversal para la optimización del diagnóstico de metástasis en fase de CPRC M0 en práctica clínica habitual en España*". Código de protocolo: jan-cpr-2017-01.
6. *Ensayo Magnitude: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer*.
7. *Ensayo PROTEUS: Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre el uso de apalutamida en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, localizado o localmente avanzado candidatos a una prostatectomía radical*.
8. *Ensayo AMPLITUDE: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase III de niraparib en combinación con acetato de abiraterona y prednisona frente a acetato de abiraterona y prednisona para el tratamiento de participantes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (CPSCm) con mutaciones deletéreas en la línea germinal o somáticas en los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR)*.
9. *Ensayo PREVALENCE: Estudio de Biomarcadores para determinar la frecuencia de defectos en la reparación del ADN en pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico*.
10. *DAROL: Estudio observacional de darolutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico*. Código de Protocolo para España: BAY-DAR-2021-01.

7.5 CANCER DE TESTICULO:

El cáncer de testicular representa el 1% de los cánceres en el varón y el 5% de los tumores urológicos, con 3-10 nuevos casos por 100,000 hombre/año en países occidentales. La quimioterapia basada en platino revolucionó el tratamiento sistémico del cáncer de testículo, consiguiendo unos resultados excelentes. Son escasos los ensayos clínicos en relación con el cáncer de testículo.

La linfadenectomía retroperitoneal, utilizada en estadios iniciales de los tumores germinales no seminomatosos, como herramienta diagnóstica y terapéutica, ha sido relegada por la quimioterapia a un papel puramente de rescate tras recaída post-quimioterapia: *“A randomised phase III trial compared two-year recurrence free survival with adjuvant BEP x 1 to RPLND”*.

7.6 CANCER DE PENE

La búsqueda en clinicaltrials.gov presenta sólo 38 ensayos. El tumor de pene presenta reducida incidencia en los países desarrollados (aproximadamente 1/100.000 varones). Por este motivo, los pacientes son englobados, a efectos de su inclusión en ensayos, en estudios sobre tumores raros –actualmente 3 ensayos están reclutando estos pacientes para tratamientos con inmunoterapia- o en estudios sobre tumores asociados al virus del papiloma humano (VPH) -3 ensayos en relación con el efecto de la vacunación contra este virus, y varios ensayos con inmunoterapia asociada a otros tratamientos-. En los estudios en exclusiva sobre pacientes con tumores de pene, ninguno compara técnicas quirúrgicas. Un ensayo ya

publicado demostró diferencias a favor de la quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel + ifosfamida + cisplatino en pacientes con estadios pTxpN2-3 M0, y actualmente otro ensayo en marcha compara de manera aleatorizada el efecto de esta quimioterapia administrada de manera neoadyuvante o adyuvante tras la linfadenectomía inguinal. La mayoría de los ensayos son fase II, en el contexto de tumores de pene irresecables o metastásicos al diagnóstico, o en progresión tras fallo de QT inicial, ensayando diversos fármacos inmunoterápicos.

Merece la pena destacar el “*estudio ORPHEUS*”, actualmente en fase de reclutamiento, que evalúa el fármaco INCMGA00012 en pacientes con tumor escamoso de pene localmente avanzado e irresecable (T4) o metastásico (N3 o M1) en progresión radiológica y a los que se les puede haber administrado o no quimioterapia previa. Este medicamento ha sido desarrollado por una compañía española, y el investigador principal pertenece al Instituto Catalán de Oncología (Barcelona).

Bibliografía

1. Albersheim, J., Smith, D. W., Pariser, J. J., & Dahm, P. (2020). The reporting quality of randomized controlled trials and experimental animal studies for urethroplasty. *World J Urol*. doi: 10.1007/s00345-020-03501-8
2. Babjuk M, Burger M Comperat E et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology Guidelines 2020. ISBN 978-94.92671-04-2
3. Carballido Rodríguez J. El ensayo clínico en urología. Ediciones Ergon SA (Madrid), ISBN 84-89834-10-5, 1997
4. Chung, P. H., Vanni, A. J., Breyer, B. N., Erickson, B. A., Myers, J. B., Alsikafi, N., Voelzke, B. B. (2019). Evaluation of Generic Versus Condition-Specific Quality of Life Indicators for Successful Urethral Stricture Surgery. *Urology*, 126, 222-226. doi: 10.1016/j.urology.2018.12.009
5. Goulao, B., Carnell, S., Shen, J., MacLennan, G., Norrie, J., Cook, J., . . . Pickard, R. (2020). Surgical Treatment for Recurrent Bulbar Urethral Stricture: A Randomised Open-label Superiority Trial of Open Urethroplasty Versus Endoscopic Urethrotomy (the OPEN Trial). *Eur Urol*, 78(4), 572-580. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.003
6. <https://www.clinicaltrials.gov>
7. Orden SCO/3358/2006. BOE núm 261
8. Soave, A., Dahlem, R., Pinnschmidt, H. O., Rink, M., Langetepe, J., Engel, O., . . . Fisch, M. (2017). Substitution Urethroplasty with Closure Versus Nonclosure of the Buccal Mucosa Graft Harvest Site: A Randomized Controlled Trial with a Detailed Analysis of Oral Pain and Morbidity. *Eur Urol*. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.014
9. Verla, W., Waterloos, M., Waterschoot, M., Van Parys, B., Spinoit, A. F., & Lumen, N. (2020). VeSpAR trial: a randomized controlled trial comparing vessel-sparing anastomotic repair and transecting anastomotic repair in isolated short bulbar urethral strictures. *Trials*, 21(1), 782. doi: 10.1186/s13063-020-04712-5
10. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

CAPÍTULO 12. ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Pedro José Prada Gómez. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua [1], investigar es hacer diligencias para descubrir una cosa, e investigación es la acción y el efecto de investigar.

En el caso de la Medicina, el objetivo básico en la investigación clínica es descubrir la mejor actuación para el enfermo, sea preventiva, diagnóstica o terapéutica. En el campo de la oncología, la investigación clínica actual está enfocada, de manera fundamental, a la mejora terapéutica de los pacientes con cáncer y el logro de una mejor supervivencia y calidad de vida.

La idiosincrasia de una especialidad clínica oncológica como es la Oncología Radioterápica en el campo de la investigación clínica, comporta alguna particularidad. Debido al uso tanto tecnológico (aceleradores lineales y programas de planificación) como farmacológico (citostáticos, anticuerpos monoclonales, hormonoterapia), la investigación clínica en Oncología Radioterápica abarca el tópico definido para la oncología en general y además incluye investigación de la tecnología en la administración de la radiación (alta precisión, escalada de dosis o mejoras dosimétricas) con el añadido de la acción del fármaco administrado de manera individual o en combinación con la irradiación.

La investigación clínica es esencial para el progreso científico. Siempre se debe conducir bajo una serie de normas éticas y legales [2] que proporcionen protección a los pacientes. Debemos tener claros los objetivos más allá de los intereses de la industria farmacéutica. Se debería promover una investigación clínica independiente. La mayoría de la investigación clínica está en manos de la industria farmacéutica. En España, el 80% de los ensayos clínicos está promovido por ella [3].

En general se pueden contemplar tres modelos de integración de la investigación básica en un servicio de Oncología Radioterápica que presta una labor asistencial.

- Laboratorio de radiobiología integrado dentro del propio servicio, a cargo de especialistas en Oncología Radioterápica, con formación específica, u otros profesionales del campo de la investigación.
- Elaboración de proyectos de interés para el servicio solicitando colaboración a otros laboratorios de investigación o servicios del propio centro o de fuera.
- La participación en proyectos promovidos por grupos de investigación ajenos al servicio.

En cuanto al primer apartado. Existen 4 centros con laboratorio de Radiobiología propio, con asignación de personal variable. Además, existen otros 5 grupos de investigación ligados directamente a servicios de Oncología Radioterápica. Las líneas de investigación desarrolladas por estos grupos comprenden fundamentalmente.

- Marcadores de respuesta tumoral.
- Toxicidad mediada por radioterapia.
- Inflamación causada por radiación ionizante.
- Combinación de drogas e irradiación in vitro.
- Hipoxia tumoral.

Por otra parte, en lo referente a los otros dos puntos señalados, destacar que el propio Servicio de Oncología Radioterápica promueve líneas de investigación en sus diferentes áreas asistenciales (área de tratamiento externos, área intervencionista, área de tratamientos de apoyo y área integrativa) dentro de la Unidad Asistencial.

Enumeramos a continuación algunas de las líneas abiertas en campos de especial interes por la repercusión que tienen en el aumento del control tumoral y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes a corto y largo plazo.

- Escalada de dosis.
- Tratamientos hipofraccionado (radiocirugias, Raditerapia estereotáxica extracraneal).
- Tratamientos asociados o exclusivos de Oncotermia.
- Tratamientos hiperbáricos asociados.
- Dosimetría "in vivo" con micromosfet.
- Técnicas de protección de estructuras sanas.
- Diseños de materiales quirúrgico y de inmovilización (patentes).

No debemos olvidar las líneas más habituales de investigación en los hospitales asistenciales, en las cuales participamos de forma activa junto a otros servicios del propio hospital o externos al hospital, podemos destacar algunos de estos ensayos en diferentes patologías tumorales.

- *Tumores avanzados de cabeza y cuello en tratamiento radiológico de intención radical asociado a tratamiento citostático.*
- *Radioterapia en melanoma asociada a tratamiento farmacológico.*
- *Tratamientos radicales conservadores en tumores vesicales.*
- *Tratamientos radicales de intención curativa en fracción única en tumores de próstata.*
- *Tumores avanzados de esófago en tratamiento radiológico de intención radical asociado a tratamiento citostático.*
- *Tratamiento radiológico del ALZHEIMER.*

Quiero destacar la creación de la Plataforma UC-HUMV de Investigación en Oncología Clínica y Protonterapia cuyo objetivo es el de colaboración en investigación entre el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y diferentes Grupos y Departamentos de la Universidad de Cantabria (UC).

Inicialmente se ha establecido un programa que permite a los distintos profesionales conocerse entre si en sus ámbitos de trabajo. En una primera etapa, los Profesores de los diferentes departamentos de la UC han visitado el Servicio de Oncología Radioterápica del HUMV. En estas visitas, los Profesores han podido conocer las instalaciones del Servicio, la

organización de este, la tecnología de la que se dispone, algunas de las técnicas terapéuticas que se realizan y han podido conocer parte del equipo de Facultativos Especialistas de Área del Servicio. Además, han podido conocer el proyecto de ampliación del Servicio, incluida la intención de incorporar una unidad de Protonterapia.

En una segunda fase los Facultativos han visitado los diferentes Departamentos de la UC, y se han establecido las primeras líneas de colaboración.

Los Grupos y Departamentos de la UC con los que se han establecido contactos son.

- Grupo de Altas Presiones y Espectroscopía (CITIMAC). Dpto. Ciencias de la Tierra y Física de la Materia Condensada.
- Dpto. de Ingeniería de Comunicaciones. Área de Teoría de la Señal y Comunicaciones.
- Dpto. de Ingeniería de Comunicaciones. Área de Ingeniería Telemática.
- Dpto. de Física Moderna.
- Dpto. de Biología Molecular.
- Dpto. de Matemática Aplicada y Ciencias de la Computación.
- Dpto. Ciencia e Ingeniería del Terreno y de los Materiales.
- Dpto. Radiología y Medicina Física.
- Instituto de Física de Cantabria (IFCA)
- Grupo de Técnicas ópticas Aplicadas (TEISA). Dpto. Tecnología Electrónica e Ingeniería de Sistemas y Automática. Área de Tecnología Electrónica.
- Grupo de Ingeniería Fotónica. Dpto. Tecnología Electrónica e Ingeniería de Sistemas y Automática. Área de Tecnología Electrónica.

De la creación de esta plataforma y de las múltiples reuniones realizadas han surgido gran número de ideas y líneas de investigación y que resumimos a continuación.

- Acondicionamiento acústico y luminoso de los bunkers de Radioterapia Externa que permita amenizar la estancia de los pacientes durante los tratamientos.
- Instalación de una red inalámbrica en uno de los búnkers de Radioterapia Externa para mostrar en una pantalla la correcta posición de las pacientes de Cáncer de mama tratadas en Inspiración Forzada Mantenido.
- Integración del Servicio de Oncología en plataformas internacionales de Big data y Machine learning.
- Desarrollo de aplicaciones móviles que faciliten el reclutamiento de información para las bases de datos Big Data.
- Propuesta de colaboración con el Grupo de Oncología Matemática de la Universidad de Castilla y La Mancha (UCLM) mediante un Departamento de la UC. Grupo referente en el modelado de Glioblastomas, y actualmente en programas de desarrollo en Hipertermia y marcadores biológicos en cáncer de próstata.
- Desarrollo de materiales ecogénicos que permitan la elaboración de maniqués útiles para entrenar casos complejos en Técnicas Braquiterápicas, en colaboración con el Hospital Virtual Valdecilla.

- Uso de realidad virtual en los cursos de formación en Técnicas Braquiterápicas, en colaboración con el Hospital Virtual Valdecilla.
- Optimización de la Técnica de tratamiento con Oncoterapia mediante el diseño 3D de geles para tratamientos de cabeza y cuello.
- Análisis de variabilidad en problemas multiparámetro asociados a la evaluación de determinados procedimientos radioterápicos.
- Estudio de la actualización de resultados de técnicas aplicadas en el Servicio de Oncología. Colaboración con diferentes Departamentos de la UC para el reclutamiento de datos y análisis de los mismos, mediante estudiantes de Doctorado o Máster de la UC.
- Codirección de trabajos fin de máster y de doctorado de la UC.
- Evaluación de la colaboración con la empresa estadounidense DoseOptics LLC, que ha desarrollado un sistema de dosimetría *in vivo* con el sistema portal de imagen en Radioterapia Externa.
- Propuesta de investigación para la delineación de tumores a partir de imagen mediante distintas técnicas de luz (HSI, SFDI y OCT).
- Propuesta de investigación en Termografía para la obtención de un patrón térmico aplicable en Oncoterapia.
- Medida de presión parcial de O₂ en lesiones superficiales mediante perfusión, usando técnica SFDI, para optimizar los Tratamientos con Oncoterapia.
- Desarrollo de modelos matemáticos tumorales mediante modelos analíticos de difusión.
- Implantación de terapias fotodinámicas.
- Marcación mediante imagen de fluorescencia de tejidos biológicos tumorales.
- Desarrollo de detectores para microdosimetría.
- Estudios de deterioro de materiales irradiados.
- Implantación de realidad aumentada en técnica de Braquiterapia.
- Seguimiento en tiempo real, mediante dispositivos implantables, de tumores durante el tratamiento. Control de movimiento interfacción.
- Proyecto de investigación dirigido a la obtención de modelos aplicables en hipofraccionamientos.
- Propuesta de puesta en marcha del proyecto de investigación para la evaluación de las características de AH una vez irradiado con técnicas espectrográficas (pendiente de firma por el IDIVAL).
- Propuesta para la formación en plataformas de cálculo Monte Carlo de interacción radiación-materia de estudiantes de la UC (Penélope, Gean4 o MCNP).
- Investigación para la medida de presión intracraneal para la administración controlada de antiinflamatorios.
- Evaluación del uso de detectores de radiación de tamaño celular.

- Colaboración ESS Bilbao en proyectos de radiofrecuencia con aplicaciones en Oncoterapia y en aceleradores de partículas.
- Visita y toma de contacto con investigadores del animalario de la UC para proyectos radiobiológicos.
- Propuesta para la creación de un grupo de Investigación en imagen médica del CSIC en colaboración con la UC y un grupo de investigación Catalán.
- Formación para la correcta manipulación de datos de pacientes que vayan a ser analizados por estudiantes o profesionales de la UC.
- Compromiso de evaluación de necesidades dosimétricas del servicio para su desarrollo.
- Concienciación por parte de los Facultativos del Servicio de Oncología y Profesores de la UC, de la necesidad de previsión a la hora de plantear horizontes de investigación de Protonterapia. Han surgido numerosas ideas que se van a evaluar con los diferentes Grupos y Departamentos de la UC

Por último, no quiero dejar de hacer mención a la ilusionante perspectiva para abrir nuevas y novedosas líneas de investigación a raíz de la creación e instalación de la unidad de protonterapia asistencial a la que se asociará una segunda sala para investigación [4,5].

La investigación en el centro de protonterapia aprovechará el efecto sinérgico de la colaboración entre los principales grupos de investigación existentes en los campos de la radiobiología experimental, la física de aceleradores, la física médica, la oncología celular y molecular, la nanotecnología e investigación clínica del HUMV, IDIVAL, UC y el resto de Institutos de Investigación y Universidades del país con los que se establezca colaboración.

Todo ello está facilitado como es conocido por la sólida trayectoria de apoyo asistencial y de investigación con los Servicios de Oncología Radioterápica y Radiofísica Hospitalaria del resto de Comunidades Autónomas, con un liderazgo claro y exitoso en determinados campos de investigación. Además, contamos con una red internacional de contactos y grupos de colaboración relevantes en el ámbito de la radioterapia, y concretamente en el de la protonterapia.

Como estrategia nos planteamos que los estudios clínicos sean llevados a cabo en colaboraciones nacionales e internacionales y aprovecharán la infraestructura local integral existente en el IDIVAL para realizar ensayos clínicos prospectivos.

En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se ha creado un equipo oncopediátrico formado por oncólogos pediátricos y oncólogos radioterapeutas que permitirá el abordaje integral de los tratamientos en la edad infantil.

Nuestro objetivo también es potenciar nuestra Plataforma de Investigación en Oncología Clínica y Protonterapia para que opere al más alto nivel competitivo internacionalmente. Esta plataforma de investigación proporcionará un marco eficaz y vital para la implementación óptima de la terapia de protones en España.

Las actividades de investigación previstas en el ámbito de la biología y la medicina se pueden enmarcar dentro de dos aspectos.

- **Ensayos clínicos.** Dado que el estado actual de conocimientos sobre la radioterapia de partículas en el que basar los protocolos clínicos no es lo suficientemente extenso, el establecimiento de protocolos clínicos prospectivos basados en datos emergentes será una piedra angular de las actividades de investigación. La finalidad será establecer las indicaciones basadas en la evidencia científica. La colaboración con instituciones y grupos líderes garantizará el alcanzar el objetivo marcado. La información detallada sobre la morbilidad se analizará junto con la información dosimétrica de los tratamientos.

- **Caracterización biológica.** Existen variaciones biológicas individuales muy importantes entre el tumor y el tejido sano de los pacientes que representan la base para la selección del tratamiento adecuado y, en particular, para seleccionar la dosis específica que se administrará a un tumor o proceso específico.
 Por tanto, el primer objetivo es ofrecer herramientas de pronóstico y predicción para la indicación e individualización de la terapia con haces de partículas basadas en información biológica sobre los tumores y el tejido normal de los pacientes (**radiogenómica**). El material biológico se recolectará en los biobancos locales, nacionales e internacionales pertinentes y los perfiles de riesgo derivados se desarrollarán y aplicarán utilizando métodos moleculares.

El segundo objetivo es proporcionar datos para el desarrollo de modelos biológicos y su implementación en sistemas de planificación de tratamientos para la terapia de partículas (**radiobiología**).

A todo lo anterior, cabe añadir una dimensión adicional de innovación y futuro, centrada en la capacidad de Valdecilla de ser pioneros en el área de los tratamientos con energías y su desarrollo tecnológico y de I+D+I, atrayendo capital intelectual y docente, convirtiendo a la región en un polo de excelencia internacional.

Bibliografía

1. Diccionario de la Real Academia de la Lengua española. Vigésima Edición, año 1984.
2. Declaración de Helsinki-Edimburgo, 2000. En <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>
3. Sancho S. Research in oncology: legal and ethical aspects. Clin Transl Oncol 2008; 10:383-384.
4. [1] Johns HE, Cunningham JR. *The physics of radiology*. Charles C Thomas publisher 1983.
5. [2] Resolución de 30 de noviembre de 2020. Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Acuerdos de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación de 14 de julio de 2020 en relación con la técnica de protonterapia en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad.

CAPÍTULO 13. LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PSIQUIATRÍA: CONSIDERACIONES CONCEPTUALES Y METODOLÓGICAS.

Javier Vázquez Bourgon. Profesor Asociado de Psiquiatría, Departamento de Medicina y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Facultativo Especialista de Área de Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Grupo de Psiquiatría, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL) Grupo G26, CIBERSAM

1. INTRODUCCIÓN.

El ensayo clínico, como método experimental, es una de las actividades investigadoras que, junto con las observacionales, tiene como objetivo verificar los efectos de una intervención sobre un determinado proceso morboso. Con dicho fin su diseño de naturaleza experimental ha de permitir extraer inferencias de causalidad. Gracias a ellas podremos explicar con un adecuado nivel de validez no solo los efectos de una intervención en los pacientes incluidos en el estudio, sino también la generalización de los datos a pacientes que están fuera del estudio.

Para ello el establecimiento, en el análisis de los efectos de una intervención clínica, del principio de causalidad se vuelve esencial. En este contexto el diseño experimental que nos ofrecen los ensayos clínicos aporta un método directo para establecer o refutar el que una supuesta asociación sea causal. Pero para que esto sea así es preciso que se cumplan las siguientes condiciones: 1) Secuencia temporal; 2) Especificidad; 3) Consistencia; 4) Gradiente biológico/psicológico; y 5) Riesgo relativo. El cumplimiento de estas características no está siempre asegurado en psiquiatría.

La presencia de una *secuencia temporal* establece que la actuación del supuesto agente causal ha de preceder a la aparición de los efectos. Sin embargo, en psiquiatría, y de manera especial en las enfermedades crónicas, el establecimiento de esta secuencia temporal es en ocasiones difícil de establecer, dificultando así la demostración inequívoca de una causalidad.

La segunda condición hace referencia a la *especificidad* del efecto. Según ella un factor causal es específico para la aparición de un efecto si la introducción del supuesto factor causal va seguida de la aparición inequívoca de dicho efecto, al tiempo que si se elimina dicho factor desaparece el efecto. Nuevamente esta condición resulta difícil de establecer en el caso de las alteraciones psiquiátricas en las que la identificación de un solo factor causal es excepcional, siendo más bien la regla la presencia de una multiplicidad de factores causales.

La tercera condición que apoya la presencia de una asociación causal se basa en el principio de *consistencia*. En él se exige que dicha asociación se repita de manera sólida en diversas ocasiones y bajo diferentes condiciones de estudio. Nuevamente este principio es difícil de satisfacer en trastornos que como los psiquiátricos suelen ser multicausales.

La presencia de un *gradiente biológico/psicológico* determina que el supuesto factor causal genera un efecto que adopta la forma de una curva dosis-respuesta.

Y finalmente, la fortaleza de la asociación causal se nos revela a través del valor del “riesgo relativo” que mide dicha asociación, de forma que cuanto más elevado sea su valor más evidencia existe de que dicha asociación no sea espuria.

Vemos, por lo tanto, que la satisfacción del principio de causalidad en los ensayos clínicos en psiquiatría es un hecho complejo que ha de ser valorado con especial cuidado en cada intervención concreta.

Además, la búsqueda de causalidad implica que los estudios satisfagan una serie de condiciones metodológicas que tienen una notable complejidad en su aplicación al análisis de los efectos de las intervenciones psiquiátricas. Entre ellas hay que mencionar como más relevantes: 1) El establecimiento de una categorización diagnóstica válida; 2) La elaboración de un diseño metodológico que permita establecer inferencias causales; 3) La incorporación de poblaciones muestrales cuyos criterios de selección permitan la generalización de los resultados; 4) La capacidad de verificar la adecuación y el nivel de cumplimiento de las intervenciones; y 5) La adecuada medida de los efectos y del resultado (*outcome*) de las intervenciones. A continuación, profundizaremos en los motivos que determinan que estos elementos metodológicos presenten dificultades en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos en psiquiatría.

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS COMPLEJOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN PSIQUIATRÍA.

2.1. Establecimiento de una categorización diagnóstica válida.

El establecimiento de una válida definición de “caso” y la subsiguiente categorización diagnóstica del proceso morbo es el primer requisito para que un ensayo clínico cumpla unos adecuados niveles de validez y replicabilidad. Aun cuando dicho proceso resulta dificultoso en toda la clínica médica, lo cierto es que alcanza una marcada complejidad y especificidad en el campo de la enfermedad mental. A continuación, analizaremos los aspectos más relevantes que determinan estas dificultades.

2.1.1. Especificidad del diagnóstico psiquiátrico en los ensayos clínicos.

A la hora de considerar la especificidad del proceso diagnóstico en los ensayos clínicos en el campo de la psiquiatría tenemos que tener en cuenta una serie de factores. El primero de ellos hace referencia al hecho de que en psiquiatría no existen marcadores objetivos ni medidas biológicas específicas (ej.: bioquímicas, inmunológicas o imagen cerebral) sobre los que fundamentar la diferenciación entre normalidad y patología y, dentro de la patología, la delimitación de los distintos cuadros psiquiátricos. Esto hace que dicha diferenciación diagnóstica más que categórica debiera tener un carácter dimensional y situarse a lo largo de un *continuum* basado en valoraciones subjetivas de probabilidad, bien sean éstas establecidas de manera individual o por consenso.

El segundo aspecto se centra en el hecho de que la delimitación de los distintos trastornos o cuadros psiquiátricos es también inespecífica, generalmente basada en la presencia de determinados síntomas o síndromes que se consideran clave. Ello implica que, una vez establecida la presencia de una alta probabilidad de la presencia de un trastorno psiquiátrico, la diferenciación entre las distintas categorías diagnósticas solo pueda fundamentarse en la identificación y categorización de determinados síntomas clave o de posibles agrupaciones sindrómicas. Dicho procedimiento, que nuevamente ha de realizarse de manera subjetiva, condiciona la fiabilidad del proceso diagnóstico, la cual se ve afectada tanto por la “varianza de criterio” como por la “varianza de información” (Tabla 1).

Tabla 1. Factores que condicionan la fiabilidad del proceso diagnóstico y estrategias para garantizarla.

Varianza de criterio	Varianza de información
<ul style="list-style-type: none"> • Se refiere a la que se deriva del esquema conceptual y el sistema nosológico en el que se fundamenta el proceso de evaluación. • Su control se basa en la aplicación de: <ul style="list-style-type: none"> — Glosarios. — Criterios operativos de inclusión y exclusión. — Esquemas multiaxiales de clasificación. — Diagnóstico por consenso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se refiere a la que se deriva del propio proceso de elaboración diagnóstica. • Su control se puede basar en: <ul style="list-style-type: none"> — Estructuración de la recogida de información. — Estructuración de la valoración psicopatológica. — Integración de la información en un sistema nosológico mediante instrumentos informatizados. — Diagnóstico por consenso.

2.1.2. Estrategias dirigidas a evitar la varianza de criterio.

Se sabe que, en psiquiatría, la principal causa de desacuerdo en el diagnóstico clínico se derivaba de la falta de precisión en la nosología. Esto se debía en gran medida a que los sistemas nosológicos tradicionales no especificaban los síntomas o signos precisos para establecer un diagnóstico de certeza, ni tampoco incorporaban descripciones suficientemente operativizadas de las distintas categorías diagnósticas.

Para subsanar dichas limitaciones se desarrollaron, incorporándolas en los esquemas nosológicos, una serie de estrategias centradas fundamentalmente en: 1) El desarrollo de glosarios psicopatológicos; 2) La especificación de criterios operativos de inclusión y exclusión para los distintos trastornos; y 3) La incorporación de esquemas nosológicos multi-axiales de clasificación. A todas ellas nos referiremos brevemente a continuación.

El desarrollo de glosarios psicopatológicos

El primer paso en el intento de resolver la varianza de criterio que se daba en el proceso de evaluación psicopatológica y elaboración diagnóstica consistió en el desarrollo, e incorporación en los sistemas nosológicos, de un glosario psicopatológico en el que se definen las características de los síntomas y síndromes presentes en los distintos trastornos psiquiátricos. De esta manera los sistemas nosológicos actuales, como la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y el DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) desarrollado inicialmente en 1952 por la *American Psychiatric Association*, incorporan un glosario psicopatológico en el que se definen los síntomas presentes en los distintos trastornos. Dicha estrategia facilita la consecución de acuerdo entre los profesionales de la psiquiatría y psicología en los conceptos psicopatológicos evaluados, minimizando la aparición de varianza de criterio en el proceso diagnóstico.

La especificación de criterios operativos de inclusión y exclusión para los distintos trastornos

Otro paso en el esfuerzo por controlar la varianza de criterio en la investigación y clínica psiquiátrica fue el desarrollo de los “Criterios Diagnósticos de Investigación” (*Research Diagnostic Criteria, RDC*). Aunque los RDC se crearon inicialmente para su utilización en la investigación, se han trasladado también a la actividad clínica en psiquiatría, habiéndose incorporado a los sistemas internacionales de clasificación diagnóstica, como la DSM y la CIE.

El primer logro en el establecimiento de unos criterios operativos de diagnóstico lo constituyeron los *criterios Feighner*, en los que se especifican criterios descriptivos para 14 trastornos psiquiátricos. A partir de esa propuesta, Spitzer y colaboradores desarrollaron de manera más exitosa los RDC, en los que ya se incorporaron criterios para 24 categorías diagnósticas.

La incorporación de esquemas multiaxiales de clasificación

Otro procedimiento que ha sido desarrollado con el fin de mejorar la fiabilidad del proceso diagnóstico lo constituye la incorporación, en los sistemas nosológicos, de esquemas multiaxiales de clasificación psicopatológica. Dicha estrategia, que ha sido incluida en los sistemas de clasificación DSM y CIE, garantiza que determinados componentes del diagnóstico sean adecuadamente contemplados, incrementándose así el poder descriptivo del sistema y en última instancia su fiabilidad. Además, esta aproximación multi-axial permite tener en cuenta otros elementos complementarios a la psicopatología, como son los factores psicosociales, los estilos de vida, o incluso en nivel de funcionamiento del paciente.

2.1.3. Estrategias dirigidas a evitar la varianza de información.

El establecimiento y aceptación de un sistema nosológico y de unos criterios diagnósticos operativos no garantiza, pese a todo, que se realicen diagnósticos psiquiátricos fiables. Esto se debe a discrepancias y falta de concordancia en la metodología del propio proceso de elaboración diagnóstica. Esta varianza puede surgir de alguno de los componentes que configuran el proceso de exploración a través del que se elabora el diagnóstico y que tiene su expresión en las tres fases esenciales de la entrevista psiquiátrica: 1) Obtención de la información; 2) Valoración psicopatológica de la información recabada; y 3) Integración de la información en un sistema nosológico.

En un intento de controlar dicha varianza de información se han desarrollado entrevistas psiquiátricas con distintos niveles de estructuración en cada una de las fases mencionadas. Tal es el caso de la entrevista psiquiátrica estructurada desarrollada por la OMS, la *Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)*, o la entrevista *Composite International Diagnostic Interview (CIDI)*. En ellas los elementos que componen cada una de las fases previamente mencionadas han sido claramente formalizados garantizando así la consecución de altos niveles de validez y fiabilidad, los cuales se han visto incrementados a través de los necesarios programas de capacitación para el uso de dichas entrevistas por parte de los evaluadores.

En la actualidad la entrevista diagnóstica estructurada más ampliamente usada en los ensayos clínicos en psiquiatría es la *Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)*. De duración breve para este tipo de instrumentos (30-60 minutos), evalúa los principales diagnósticos psiquiátricos. Posee puntuaciones bastantes altas de validez y confiabilidad, con valores kappa altos para la fiabilidad interobservador y test-retest (alrededor de 0,75).

2.1.4. Diagnóstico por consenso.

Finalmente, en los últimos años, ante las dificultades encontradas en superar tanto las varianzas de criterio como de información en los ensayos clínicos de psiquiatría, y ante el alto consumo de recursos de personal y el elevado esfuerzo de capacitación que exige la administración de entrevistas como el sistema SCAN o la CIDI, se ha adoptado la estrategia basada en el establecimiento del diagnóstico mediante la consecución de un “consenso” entre los distintos evaluadores participantes en el ensayo clínico. Para ello resulta esencial que los evaluadores conozcan y sepan identificar y valorar la esencia de las experiencias psicopatológicas que definen los distintos trastornos, debiendo ser previamente verificada esa capacidad de alcanzar consenso.

2.1.5. Validación externa del diagnóstico.

A estas estrategias se ha sumado en los últimos años, gracias al avance y a los beneficios de las nuevas tecnologías, el uso de la validación diagnóstica externa a través de la realización remota (por videoconferencia) de evaluaciones psicopatológicas por psiquiatras o investigadores clínicos de otros centros académicos y/o de investigación. Estas evaluaciones aportan además la posibilidad de comprobar si el sujeto candidato cumple también con los criterios de selección para el ensayo clínico.

2.2. Elaboración de un diseño metodológico que permita establecer inferencias causales.

El ensayo clínico ha sido considerado por muchos años, y todavía en gran medida lo es, el patrón de oro (*Gold standard*) para establecer la efectividad de las intervenciones en psiquiatría. Para ello su diseño ha de estructurarse de manera que permita demostrar con suficiente nivel de validez el efecto de la intervención objeto de estudio, y también replicar los resultados y generalizarlos a poblaciones no incluidas en el estudio. Con dicho fin los diseños actuales de los ensayos clínicos en psiquiatría suelen incorporar: un grupo control de comparación, una estrategia de placebo y un diseño ciego.

2.2.1. Incorporación en el diseño del ensayo clínico de un grupo control.

La incorporación en los diseños de investigación clínica de un grupo control incrementa de manera muy eficaz la validez interna del estudio, razón por la que su uso se ha generalizado. Sin embargo, también presenta en el campo de la psiquiatría una cierta complejidad, debido a la propia naturaleza y características de los grupos control. Desde el punto de vista metodológico lo ideal es que los pacientes que se incluyan en dicho grupo no reciban ningún tratamiento activo, aunque si pueden recibir un placebo semejante al del grupo que recibe la intervención. Esta condición es difícil e incluso imposible de cumplir, sobre todo cuando se lleva a cabo el estudio, como frecuentemente se hace, en pacientes con clínica psiquiátrica activa a los cuales por razones clínicas y también éticas no es posible mantener sin un tratamiento efectivo, y porque también a ellos se ha de prescribir aquella estrategia terapéutica que con anterioridad haya demostrado la mayor efectividad en dicho tipo de patología.

2.2.2. Incorporación en el ensayo clínico de una estrategia de placebo.

La especificación en el proceso comparativo de las intervenciones de una estrategia de tratamiento placebo ha sido también incorporada en los ensayos clínicos en psiquiatría para verificar la efectividad de las intervenciones. Su aplicación, no obstante presenta una cierta complejidad y también potencialmente problemas éticos muy significativos. Resulta por ello necesario definir con toda precisión la naturaleza y características del grupo placebo, y sobre todo los aspectos referentes a las alternativas de “intervención” o de “no intervención”.

Así, hay que tener presente que en el caso de que existan ya terapias estandarizadas para la enfermedad a tratar, el nuevo tratamiento ha de compararse con aquellos que ya hayan demostrado ser efectivos. Es más, en estos casos resulta éticamente reprochable dejar a cualquiera de los grupos del ensayo sin un tratamiento que previamente haya demostrado ser efectivo. Es por eso por lo que muchos autores critican aquellos estudios que continúan comparando, en los ensayos clínicos de psiquiatría, las nuevas intervenciones con las de un grupo placebo libre de tratamiento.

Para solventar estas dificultades, grupo control y placebo, las cuales están directamente conectadas, se proponen estrategias como la comparación con tratamiento habitual (*Treatment As Usual, TAU*) o comparación con fármacos con efectividad ya demostrada. Una opción más sencilla, y en la que sí se puede usar grupo control con placebo, es en aquellos ensayos clínicos en los que estudia la efectividad de una molécula como tratamiento coadyuvante de tratamientos ya establecidos (ej.: antipsicóticos, antidepresivos).

2.2.3. Incorporación de una estrategia de diseño ciego.

Se trata de una estrategia de enmascaramiento que tiene como fin conseguir que, a lo largo del estudio, tanto el paciente como los sanitarios que participan en el estudio y en la evaluación de la respuesta al tratamiento, desconozcan el grupo al que pertenece el paciente. A través de esta estrategia se puede, en primer lugar, evitar el sesgo del evaluador el cual, al ignorar los grupos a los que pertenecen el paciente y el grupo control, no podrá sobreestimar el efecto de la intervención experimental (puede alcanzar el 17%). En segundo término, también limita el sesgo derivado de la conducta del paciente, el cual al saber a qué grupo pertenece puede adoptar conductas negativas con respecto al tratamiento recibido, o presentar cambios psicológicos, que condicionen y enmascaren el resultado de la intervención.

Si bien esta estrategia es clave para evitar sesgos en los ensayos clínicos en general, alcanza una especial relevancia en los ensayos clínicos en psiquiatría, sobre todo en lo relativo al control de los sesgos inherentes a la respuesta del paciente. Ello se debe al hecho de que en los tratamientos psiquiátricos juegan un especial papel las expectativas y actitudes de los pacientes con respecto al tratamiento recibido, e incluso con respecto al médico prescriptor, pudiendo condicionar los resultados.

2.2.4. Tamaño muestral.

Finalmente, otra de las características esenciales del diseño de los ensayos clínicos ha de estar dirigida a garantizar un tamaño muestral que permita la generalización de los datos. Sin embargo, muchos de los ensayos clínicos actuales son realizados en poblaciones reducidas de pacientes. Este hecho limita la generalización de los resultados al conjunto de la población

afectada por los cuadros clínicos investigados. Ello hace que, en ausencia de ensayos clínicos “masivos”, sea preciso que los resultados hallados en un estudio determinado sean replicados en un suficiente número de ensayos parciales. Dicha limitación en los tamaños muestrales de los ensayos clínicos actuales exige que, para garantizar la aplicabilidad de los resultados al global de la patología psiquiátrica, se pongan en marcha alguna de las siguientes estrategias:

- Replicación de los resultados en un amplio número de ensayos clínicos parciales, los cuales en su conjunto han de garantizar la obtención de información sobre un tamaño muestral suficientemente alto como para permitir la generalización de los datos a los diferentes grupos sociodemográficos y psicopatológicos.
- Incorporar en el diseño del proyecto de investigación revisiones sistemáticas de los estudios clínicos parciales realizados, la cual idealmente podría configurarse como un “meta-análisis”.

2.3. Utilización de poblaciones muestrales cuyos criterios de selección permitan la generalización de los resultados.

Establecido el tamaño muestral preciso para el estudio, el paso siguiente es especificar los criterios que definen el fenotipo de paciente más apropiado para ser incluido en el ensayo clínico. Para ello es preciso establecer criterios de selección, tanto de inclusión como de exclusión, que permitan la generalización de los resultados al conjunto de la población en la que, a pesar de no haber sido incluida en el estudio, se desee aplicar la intervención. Al definir dichos criterios hay que tener presente que la adopción de criterios muy restrictivos, si bien incrementa la validez interna del estudio, reduce su validez externa, limitando por lo tanto la capacidad de generalizar los datos al conjunto de los pacientes.

El establecimiento de criterios de selección muy exigentes resulta especialmente problemático en el campo de la salud mental. Ello es debido, en primer lugar, a que en dicho campo los criterios que definen los distintos tipos de patología son generalmente poco precisos, y en segundo término porque en los pacientes en él incluidos se da con frecuencia un alto nivel de comorbilidad y un marcado solapamiento entre unos cuadros y otros. Otro aspecto a tener en cuenta en los ensayos clínicos de psiquiatría que la presencia de criterios de selección muy estrictos hace más difícil el reclutamiento de pacientes.

Dentro de la población establecida como elegible para el estudio, en base a los criterios de selección adoptados, se han de diferenciar, a través de una estrategia de aleatorización, los dos grupos a incluir en el diseño: *grupo de intervención* y *grupo control*. Hay que tener presente que en psiquiatría el proceso de asignación de la población a cada uno de dichos grupos presenta dificultades no solo metodológicas, que es preciso resolver para evitar la introducción de “sesgos de selección”, sino incluso éticas. Las presencias de problemas éticos tienen que ver, entre otros aspectos, con la necesidad de incluir en estos diseños un grupo control, el cual al margen de presentar características personales y psicopatológicas específicas ha de estar sometido a un esquema terapéutico diferente, e incluso en algunos diseños metodológicos a un tratamiento de placebo.

2.4. Capacidad de garantizar la adecuación y el cumplimiento de las intervenciones.

El análisis de la adecuación y del nivel de cumplimiento de las intervenciones es especialmente relevante en los ensayos clínicos con psicofármacos. Esto es así porque en la práctica clínica habitual, desarrollada en el campo de la salud mental, en ocasiones los tratamientos prescritos pueden no ser los de mayor efectividad clínica y, en segundo término porque aun en los casos en los que el tratamiento prescrito es el más efectivo pueden darse en el paciente problemas de cumplimiento terapéutico.

2.4.1. Especificidad y problemática inherente a la prescripción terapéutica.

La prescripción terapéutica en los ensayos clínicos plantea problemas específicos, los cuales tiene que ver, entre otros, con factores relacionados con: la naturaleza del diseño ciego con grupo control y tratamiento placebo, aspecto al que ya nos hemos referido anteriormente, y también con aspectos relativos a la equidad en la adjudicación de las intervenciones. El problema de la equidad en la adjudicación de las intervenciones a los grupos en comparación está relacionado con el hecho de que todos los pacientes han de tener las mismas posibilidades de recibir una intervención. Además, existe la exigencia de que se excluya, de la comparación, intervenciones que ya hayan demostrado ausencia de efectividad o una efectividad más baja. Por lo tanto en los ensayos clínicos la comparación siempre debería llevarse a cabo con el mejor tratamiento disponible. El concepto de equidad exige también que se garantice a los participantes que al final del estudio todos disfrutarán de aquella intervención que haya demostrado la mayor efectividad.

2.4.2. Especificidad y problemática inherente al cumplimiento terapéutico.

Como hemos indicado uno de los aspectos relevantes de la actividad clínica en psiquiatría es garantizar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Ello es así porque un alto porcentaje de pacientes no siguen de manera adecuada las indicaciones terapéuticas, llegando incluso en ocasiones a rechazar completamente el tratamiento prescrito. Esta no adherencia al tratamiento psicofarmacológico se estima que puede llegar al 49% de los pacientes con trastorno mental grave. Toda una serie de factores inciden sobre estos problemas de cumplimiento terapéutico. Entre ellos hay que mencionar, como específicos de la patología mental, la falta de *insight*, o la inadecuada conciencia de enfermedad que hace que el paciente, no aceptando su estado de enfermedad, rechace activamente la necesidad de seguir un tratamiento que cree absolutamente innecesario. En segundo lugar, hay que tener en cuenta la presencia de posibles mecanismos psicopatológicos relacionados con la proyección de ideas delirantes de “daño” o de “ser controlado” centradas en el sistema sanitario, en el médico que le trata, o en el propio tratamiento prescrito, y finalmente, incluso en aquellos pacientes que aceptan su estado de enfermedad y la necesidad de un tratamiento puede darse, como consecuencia de los efectos secundarios de la medicación, un rechazo al tratamiento prescrito o un incumplimiento terapéutico más o menos marcado, para evitar así dichos efectos secundarios.

2.4.3. Estrategias desarrolladas para garantizar y controlar el cumplimiento terapéutico.

En los últimos años se han desarrollado en la clínica psiquiátrica una serie de estrategias dirigidas a garantizar el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. Dichas estrategias se centran fundamentalmente en:

- Resolver, mediante estrategias psicoterapéuticas y/o potenciando los aspectos positivos de la relación terapeuta-paciente, la falta de *insight* sobre el estado de enfermedad o sobre la necesidad de seguir un tratamiento.
- Resolver, potenciando la relación de confianza con el terapeuta, los posibles mecanismos de proyección paranoide sobre el sistema sanitario o el tratamiento.
- Analizar con el paciente los efectos positivos y negativos del tratamiento, potenciando la relación “beneficio/daño”, sobre la cual se ha de construir el adecuado cumplimiento terapéutico.
- Negociar con el paciente las medidas a adoptar para, garantizando el mayor nivel posible de efectividad, reducir al máximo los efectos secundarios del tratamiento.

Estas medidas, sin embargo son de difícil aplicación en el contexto de los ensayos clínicos debido a su carácter experimental, a su corta duración y en la mayoría de las ocasiones a la no existencia de un vínculo terapéutico establecido entre el personal investigador del ensayo y el paciente.

La medición de la adherencia terapéutica en el contexto de los ensayos clínicos se realiza principalmente a través de la información aportada por el propio participante y a través de la comprobación y recuento de la medicación y los envases de (*blisters*) vacíos que han de devolver regularmente los sujetos participantes en los estudios. Sin embargo, en los últimos tiempos, con los avances tecnológicos alcanzados y el amplio acceso a telefonía móvil y dispositivos móviles, se están desarrollando de forma creciente estrategias más modernas y efectivas de mejora y control del cumplimiento. Estas estrategias se basan por ejemplo en aplicaciones informáticas que pueden ser instaladas en los dispositivos móviles de los pacientes, y a través de las cuales el sujeto puede recibir recordatorios de toma de medicación, conexión directa con el equipo del estudio y a su vez dar *feedback*. Además, algunas de estas aplicaciones incluyen *softwares* de reconocimiento facial y de objetos por lo que al ser usadas pueden detectar cómo el sujeto se introduce la medicación en la boca, siendo este un método más certero de medición de la adherencia.

Finalmente hay que señalar que aquellos pacientes que, a pesar de las medidas adoptadas para asegurar el cumplimiento, no siguen el protocolo terapéutico y abandonan el ensayo clínico o rechazan el tratamiento propuesto, no deben ser excluidos del ensayo. En su defecto deben de ser considerados en el análisis de resultados utilizando para ello la estrategia de “intención de tratar”.

2.5. La medida de los efectos y del resultado (*outcome*) de las intervenciones.

El estudio de los efectos de las intervenciones se puede realizar a través de las dos modalidades de diseño de investigación definidos como estudios de efectividad y estudios de eficacia.

Los “estudios de efectividad” implican la adopción de un diseño pragmático que analiza el efecto de las intervenciones en circunstancias no estandarizadas y por lo tanto similares a las que se dan en la práctica clínica. En este contexto los pacientes incluidos en dichos estudios no son específicamente seleccionados, representando por lo tanto al conjunto de la población que acude a los servicios médicos. En ellos el tratamiento objeto de estudio se compara con los que se prescriben en la práctica clínica habitual. Vemos así por lo tanto como estos estudios

sacrifican la validez interna, pero garantizan una mayor validez externa, siendo por lo tanto especialmente útiles y trasladables sus resultados a la práctica clínica habitual.

Los “estudios de eficacia” están diseñados con el objeto de investigar los beneficios de un tratamiento en condiciones ideales y controladas. Dicho control afecta tanto al proceso de selección de los pacientes como a las estrategias de intervención que se emplean y, también, al diseño de comparación que se aplica para evaluar el efecto de las intervenciones. Por lo tanto, son estudios que se desarrollan en situaciones muy distintas de las que se dan en la práctica clínica habitual, constituyendo los estudios que alcanzan los niveles más altos de validez interna. El ejemplo más específico de estos estudios lo constituyen los estudios randomizados controlados que incluyen, en la opción más extrema (aunque en la actualidad y por las razones ya apuntadas no suelen aplicarse), los estudios randomizados controlados sin tratamiento (con placebo). Son estos precisamente los que se adoptan en los ensayos clínicos.

2.5.1. *Los conceptos de curación y de resolución sintomatológica en los ensayos clínicos en psiquiatría.*

Alcanzar la “curación” es siempre el *desiderátum* de *outcome* de los ensayos clínicos en psiquiatría. Sin embargo, su consecución resulta en la práctica clínica problemática, debiéndonos contentar en la mayoría de los casos con alcanzar variables niveles de resolución de las manifestaciones sintomatológicas. Además, a la hora de valorar su posible presencia es preciso tener en cuenta los posibles elementos que pueden condicionar el proceso de resolución sintomatológica. El primero de ellos se refiere a la propia evolución de la enfermedad que, al margen de los efectos de la intervención, puede fluctuar entre distintos grados de expresión sintomatológica o incluso alcanzar de manera espontánea lo que podríamos denominar como “auto-curación” (auto-resolución). El segundo componente se centra en la presencia de cambios no específicos producidos por el propio proceso terapéutico, incluyendo aspectos como las características físicas del tratamiento, del entorno o incluso del terapeuta. Finalmente nos encontramos con los efectos específicos de las intervenciones que en el caso del tratamiento farmacológico es comúnmente denominado “efecto farmacológico”.

Dentro de los efectos espurios de las intervenciones, que con frecuencia algunos autores sitúan dentro del denominado “efecto placebo” podemos destacar como más relevantes, además de los ya descritos, el denominado “efecto de regresión a la media” y el “efecto Hawthorne”. Con el denominado “efecto de regresión a la media”, se describe el efecto que refleja el hecho de que, en la medición de una variable continua, aquellos individuos que puntúan en una posición extrema tienden a evolucionar en sus puntuaciones hacia la media. Y con el “efecto Hawthorne” se describe el efecto positivo que se observa en la conducta humana como consecuencia de una intervención y que tiene que ver más con el hecho de sentirse observado y tratado que con el efecto específico de la intervención.

Como ya hemos indicado, la medida del *outcome* en los ensayos clínicos se centra fundamentalmente en la “curación” del trastorno, o al menos en la significativa resolución de sus manifestaciones clínicas. Para ello la toma de decisión sobre la efectividad de las intervenciones se debería idealmente basar en pruebas objetivas relacionadas con el nivel de gravedad y/o características de los marcadores biológicos propios del trastorno (ej.: pruebas bioquímicas, inmunológicas o radiológicas), los cuales han de retornar a los niveles y/o

características propias del estado de salud. Secundariamente y como datos complementarios el clínico ha de tener en cuenta la resolución, o marcada atenuación, de las manifestaciones propias del trastorno. Sin embargo, en el campo de la salud mental en la medida en que no es posible identificar marcadores biológicos del trastorno, la evaluación del *outcome*, y en última instancia la definición de “curación”, ha de centrarse exclusivamente en el estudio psicopatológico, utilizando para ello el mayor nivel de objetividad posible. Las estrategias que es posible utilizar hoy en día para establecer el nivel de “curación” o en su defecto para evaluar el *outcome* de las intervenciones en la clínica psiquiátrica serán discutidas a continuación.

2.5.2. Especificidad del resultado de las intervenciones outcome en los ensayos clínicos en psiquiatría.

El primer aspecto a tener en cuenta es que en la clínica psiquiátrica, y dependiendo principalmente de qué trastorno se trate, no siempre es posible identificar un estado de “curación”. Ello implica que la medida del *outcome* por lo general ha de basarse en la identificación del nivel de atenuación o de resolución de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El segundo aspecto a tener en cuenta se basa en el hecho de que al no existir pruebas o marcadores biológicos que definan el estado de enfermedad en sus distintas formas clínicas y por lo tanto tampoco el estado de salud psíquica, la valoración ha de centrarse en el estudio de las manifestaciones psicopatológicas. Finalmente, el tercer aspecto a considerar es que la medida y evaluación de las manifestaciones sintomatológicas está, por su propia naturaleza, cargada de un marcado componente de subjetividad. Es por esto que en la actualidad, en la investigación clínica en psiquiatría, se está realizando un gran esfuerzo en desarrollar estrategias metodológicas que permitan introducir un suficiente nivel de objetividad en la evaluación psicopatológica del *outcome*. Esto se ha intentado a través de escalas psicométricas y cuestionarios de gravedad psicopatológica.

La medición más objetiva de la sintomatología a partir de escalas permite usar como *outcome*, de una manera más certera, el cambio en la gravedad de la sintomatología, ya sea como variable continua o a través de definiciones operativizadas (dicotómicas) de respuesta clínica o de remisión. Por ejemplo, la definición más extendida de “respuesta” clínica en estudios sobre depresión suele establecerse en una disminución de al menos el 50% de la puntuación basal presentada por el paciente en la escala de depresión usada. En contraposición, la definición de “remisión sintomática” en depresión es más exigente, y requiere que la puntuación total en el *endpoint* esté por debajo del punto de corte de normalidad para la escala usada y se mantenga durante un periodo de tiempo considerable (ej: *Hamilton Depression Rating Scale* ≤ 7 , al menos durante 2 meses).

2.5.3. Estrategias dirigidas a potenciar la objetividad en la medida psicopatológica del outcome en la clínica psiquiátrica.

En los últimos años se ha desarrollado instrumentos específicos de evaluación psicopatológica y de medida de respuesta a las intervenciones. De esta manera en el momento actual la medida del *outcome* de las intervenciones en los ensayos clínicos se está basando fundamentalmente en la aplicación de escalas de evaluación de: 1) Estado de salud y gravedad psicopatológica; 2) Funcionamiento y ajuste psicosocial; y 3) Calidad de vida.

A continuación, mencionaremos a modo de ejemplo algunas de las escalas más utilizadas en los ensayos clínicos para la evaluación de dichos aspectos.

Evaluación del estado de salud y la gravedad psicopatológica

Se trata de escalas genéricas dirigidas a evaluar a nivel general el estado de salud y la gravedad del estado clínico del paciente. Dentro de ellas podemos mencionar a modo de ejemplo:

- *La escala “Impresión Clínica Global” (CGI)*. Se trata de una escala desarrollada para generar de manera estandarizada una impresión clínica global sobre el estado de salud psíquica del paciente. Consta de dos escalas que evalúan respectivamente la gravedad del estado clínico del paciente y la mejoría del cuadro clínico derivada de las intervenciones clínicas.
- *El “cuestionario de Salud General SF-36”*. Se trata de un cuestionario autoaplicado para evaluar el estado de salud del individuo. Conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud física y salud mental consta de 36 ítems que se agrupan en 8 escalas que evalúan, entre otros, el funcionamiento físico, la salud general, la salud mental y el rol emocional.

Evaluación del funcionamiento y del ajuste social

Entre ellas se encuentran:

- *La “escala de Discapacidad de la OMS” (WHO/DAS-II)*. Se trata de un cuestionario heteroaplicado diseñado por la OMS para evaluar las limitaciones de la actividad y las restricciones en la participación que resultan de las condiciones de salud de las personas según el modelo de discapacidad establecidos en la “Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud” (CIF). Se presenta en versiones de 36 y 12 ítems. La versión de 36 ítems permite puntuar al individuo en seis dominios: comprensión y comunicación; capacidad para moverse en el entorno; cuidado personal; relaciones con otras personas; actividades de la vida diaria; participación en la sociedad.
- *La “escala HoNOS” (Health of Nation Outcome Scale)*. Desarrollada por el *Royal College of Psychiatrists* del Reino Unido. Tiene como objetivo medir los problemas físicos, personales y sociales asociados a la enfermedad mental, así como el cambio en el funcionamiento resultante de las intervenciones. Es una escala especialmente sensible al cambio y a la mejoría clínica.

Evaluación de la calidad de vida

Entre las escalas desarrolladas para evaluar la calidad de vida algunas, como el “Cuestionario de Salud General SF-36”, pueden medir también el estado de salud. Se pueden señalar como más relevantes:

- *La “escala de Evaluación de la Calidad de Vida de la OMS” (WHOQOL-100)*. Se trata de una escala auto-aplicada en la que se evalúa la percepción que el individuo tiene acerca de su situación en la vida dentro del contexto sociocultural. Consta de 100 ítems que permiten elaborar una puntuación global de calidad de vida, así como puntuaciones en seis dimensiones que describen aspectos relevantes de la calidad de vida del individuo.

- La “escala EQ-5D-5L”. Se trata de un instrumento genérico y estandarizado desarrollado por el Grupo EuroQol. Genera un índice general de calidad de vida. Consta de dos partes: una visual analógica y otra descriptiva que evalúa 5 dimensiones (movilidad, autocuidados, actividades habituales, dolor, malestar, ansiedad/depresión). Su relevancia se incrementa por el hecho de ser utilizada en la Encuesta Nacional de Salud, generando así índices de calidad de vida para todas las comunidades de nuestro país.

3. ESPECIFICIDAD DE LOS ASPECTOS ÉTICOS RELATIVOS A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PSIQUIATRÍA.

Los condicionantes éticos son uno de los aspectos esenciales a tener en cuenta en los ensayos clínicos en psiquiatría. Esto es así porque sobre ellos inciden muchos de los aspectos de la toma de decisiones relativa tanto al diseño como a la ejecución de dichos ensayos. Así, los aspectos más relevantes se relacionan con: 1) Las características del grupo control a incluir en el ensayo; 2) El consentimiento voluntario a participar en el estudio; 3) La asignación aleatoria del tratamiento; y 4) La libertad del participante para retirarse del estudio.

Desde el punto de vista ético se ha de tener en cuenta que si bien la incorporación de un grupo control es esencial para garantizar la validez interna de los ensayos clínicos puede, si no se seleccionan de manera adecuada las características de dicho grupo, plantear problemas éticos. Para evitar dicha situación el grupo control debe: 1) Poseer las mismas características psicopatológicas y socio-demográficas que el grupo sometido a intervención, no primando o excluyendo la incorporación de determinados sectores de población; 2) Estar sometido a intervenciones que posean el máximo nivel de eficacia previamente demostrado, renunciando a la incorporación de estrategias de “placebo sin tratamiento activo”; 3) Dar un “consentimiento informado” como condición de entrada en el estudio; 4) Conservar la libertad de abandonar el estudio cuando así lo decida.

Por lo tanto, la entrada y en su caso la decisión de retirarse del estudio, tanto en lo que se refiere al grupo de intervención como al grupo control, ha de ser decidida por cada uno de sus integrantes de manera libre, tras recibir toda la información relevante sobre los objetivos, características y repercusiones clínicas de las intervenciones. Se ha de garantizar en este sentido que todos y cada uno de los participantes tengan la absoluta certeza de que su decisión de participar o no en el estudio no condicionará de ninguna manera la calidad de la atención que en un futuro recibirá.

Finalmente, en relación con la asignación aleatoria de las intervenciones los condicionantes éticos exigen que se garantice que todos los participantes tengan la misma posibilidad de recibir la intervención que posee el máximo de efectividad posible. Por lo tanto y como ya hemos señalado desde el punto de vista ético el someter a uno de los grupos a un tratamiento placebo no efectivo (sin otro tratamiento de base) es totalmente inadmisibles.

Bibliografía

1. Cohen BM. Embracing Complexity in Psychiatric Diagnosis, Treatment, and Research. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(12):1211-1212. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2466.
2. Charney DS, Nemeroff CB, Lewis L, Laden SK, Gorman JM, Laska EM, Borenstein M, Bowden CL, Caplan A, Emslie GJ, Evans DL, Geller B, Grabowski LE, Herson J, Kalin NH, Keck PE Jr, Kirsch I, Krishnan KR, Kupfer DJ, Makuch RW, Miller FG, Pardes H, Post R, Reynolds MM, Roberts L, Rosenbaum JF, Rosenstein DL, Rubinow DR, Rush AJ, Ryan ND, Sachs GS, Schatzberg AF, Solomon S; Consensus Development Panel. National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the use of placebo in clinical trials of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(3):262-70. doi: 10.1001/archpsyc.59.3.262.
3. Fleischhacker WW, Goodwin GM. Effectiveness as an outcome measure for treatment trials in psychiatry. *World Psychiatry*. 2009;8(1):23-7. doi:10.1002/j.2051-5545.2009.tb00200.x.
4. Jiménez Sola E, Bernardo M. El papel del placebo en ensayos clínicos en esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*. 2013;2(4):63-69. doi:10.1016/j.psiq.2013.09.006
5. Juckel G, de Bartolomeis A, Gorwood P, Mosolov S, Pani L, Rossi A, Sanjuan J. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1867-78. doi:10.2147/NDT.S61672.
6. Kraemer HC, Wilson GT, Fairburn CG, Agras WS. Mediators and moderators of treatment effect in randomized clinical trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(10):877-83. doi:10.1001/archpsyc.59.10.877.
7. Ohlsson H, Kendler KS. Applying causal inference methods in psychiatric epidemiology. A review. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(6):637-644. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3758
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades. 10 Edición. Ginebra. 1996
9. Shrivastava A, Johnston M, Shah N, Bureau Y. Redefining outcome measures in schizophrenia. Integrating social and clinical parameters. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(2): 120-126. doi:10.1097/YCO.0b013e328336662e.
10. Thoma A, Farrokhyar F, McKnight L, Bhandari M. How to optimize patient recruitment. *Canadian Journal of Surgery*. 2010;53. 205-210.

CAPÍTULO 14. ENSAYOS CLÍNICOS CON VACUNAS

M^ª Henar Rebollo Rodrigo. Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Seguridad del Paciente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Javier Canelas Fernández. Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública de Cantabria.

1. VACUNAS: CONCEPTOS GENERALES E IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA

Se llama VACUNACIÓN a la inducción de una respuesta inmunitaria específica protectora como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico.

Las VACUNAS son preparados biológicos compuestos fundamentalmente por antígenos derivados de microorganismos modificados, capaces de inducir una respuesta inmunitaria específica protectora que inactive, destruya o suprima al agente infeccioso patógeno. Tras su administración provocamos artificialmente una infección controlada y segura que nos protege de la exposición natural al microorganismo implicado en la enfermedad a prevenir.

La vacunación ha sido decisiva en la reducción de la morbimortalidad producida por las enfermedades transmisibles, y se considera la medida de Salud Pública más costo efectiva, solo comparable a la potabilización del agua. Su importancia en Salud Pública radica en:

- Evitan enfermedades infecciosas, sus complicaciones, y sus costes.
- Producen un beneficio de salud al vacunado (protección directa).
- La mayoría producen una protección indirecta a los no vacunados: inmunidad de grupo o de rebaño. Se diferencia entre la *inmunidad de rebaño* que es la conferida a los no vacunados por diseminación secundaria proveniente de individuos vacunados y que solo se aplica a las vacunas vivas, y la *protección de rebaño* que sería consecuencia de la disminución de probabilidad de que un individuo susceptible entre en contacto con un infectado. Esta última desempeña un papel muy importante para la protección indirecta de los no vacunados y puede ser inducida por vacunas vivas y no vivas.

Los objetivos de los PROGRAMAS DE VACUNACIÓN frente a las enfermedades infecciosas pueden ser: el Control (disminución de la incidencia/prevalencia), la Eliminación (incidencia igual a 0 en un territorio) o la Erradicación (incidencia igual a 0 en todo el mundo)

Puesto que cada enfermedad tiene distintas características, cada vacuna deberá seguir una vía de desarrollo específica. Dependiendo de la enfermedad en cuestión, se podrá reducir la resistencia de los patógenos (vacunas vivas o atenuadas) o volverlos totalmente inactivos. Esto hace que sean seguros para su uso en la vacuna. En algunos casos, los patógenos pueden purificarse y combinarse. La adición de moléculas denominadas adyuvantes podrá entonces estimular la respuesta inmune del organismo.

Los conocimientos en vacunología están en constante evolución. Actualmente hay vacunas cada vez más potentes, eficaces y seguras. Se está ampliando la lista de enfermedades prevenibles con vacunas, y cada vez es mayor la población susceptible de ser vacunada. El

futuro resulta prometedor pues en menos de una década se han autorizado vacunas de suma importancia frente microorganismos que producen importante morbimortalidad. La mayoría de las que se encuentran actualmente en desarrollo utilizan nuevas tecnologías mucho más seguras, también se ha avanzado en la elaboración de adyuvantes logrando preparaciones más potentes y mejor toleradas. Además, los esfuerzos se están centrando en vacunas combinadas, vacunas termoestables o vacunas con vías de administración que no requieran la inyección, primando cada vez más la seguridad vacunal y sobre todo en otras enfermedades no infecciosas como el cáncer y las enfermedades inmunitarias son objetivos en el desarrollo e investigación de las vacunas.

2. CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS

Las vacunas deben reunir las siguientes propiedades:

INMUNOGENICIDAD: Capacidad de generar el tipo apropiado de respuesta inmunitaria y frente al antígeno adecuado con una inmunidad protectora de larga evolución.

SEGURIDAD: Las vacunas deben ser seguras y el grado de seguridad que se exige tiene que ver tanto con la enfermedad que previenen como con la percepción que tiene la población de la morbimortalidad que produce.

ESTABILIDAD: Resistencia a la degradación física para poder mantener sus propiedades inmunógenas.

EFICACIA: Sería el valor protector conferido por la vacuna aplicada en condiciones ideales.

EFFECTIVIDAD: Valor protector conferido por la vacuna en condiciones habituales de aplicación. Depende en parte de la aceptación, accesibilidad, administración adecuadas... por lo que no siempre una vacuna con una buena eficacia va a indicar una buena efectividad.

EFICIENCIA: Relación entre la efectividad vacunal y los recursos empleados.

Los criterios de efectividad y eficiencia son específicos de cada población y explican el por qué las recomendaciones no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada área.

Otro concepto importante es el **IMPACTO DE UNA CAMPAÑA DE VACUNACIÓN**, que es el resultado de salud en el conjunto de la población vacunada. Este resultado de salud incluye no sólo los resultados directos de protección frente a la enfermedad, sino también resultados intermedios como las coberturas vacunales o prevalencia de anticuerpos protectores en la población.

3. INVESTIGACIÓN EN VACUNAS

El desarrollo clínico de una vacuna está basado fundamentalmente en las directrices emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (USFDA); y debe seguir el código ético de las normas de buena práctica clínica (BPC) de la International Conference on Harmonisation (ICH)

Las agencias reguladoras de todo el mundo dividen este proceso de desarrollo en fases preclínicas (pruebas in vitro e in vivo en animales) y clínicas (ensayos clínicos en seres humanos).

Los ensayos preclínicos son el primer paso para la identificación de una nueva vacuna y el objetivo es determinar el perfil de seguridad. La estructura de un producto biológico es mucho más compleja que una molécula química, lo que tiene un enorme riesgo de variabilidad. Es necesario caracterizar la cepa de origen y conservarla en un banco maestro, disponer de las materias primas que intervienen en el cultivo y si la vacuna es vírica también necesitaremos un banco de células. Durante esta etapa, los investigadores seleccionarán de forma cuidadosa las tecnologías de antígeno adecuadas, tanto in vitro e in vivo. Una vez tengamos dispuesto lo anterior, se establece el proceso de producción a escala de laboratorio con vistas a que pueda transformarse en su momento en un proceso industrial

Antes de probarse en seres humanos, la nueva vacuna se someterá a una exhaustiva investigación en el laboratorio, seguida de ensayos en animales. Se establecen controles de proceso y producto final, realizando test de seguridad, potencia y eficacia, se estandarizan y validan los procesos de producción. Asimismo, se descartará que cualquier purificación aplicada haya podido alterar su identidad, se preserva la esterilización y se comprobará si estimula la respuesta inmune apropiada. Se evaluarán también los efectos de añadir cualquier sistema adyuvante. Por último se elabora el dossier de calidad.

Los ensayos en animales siguen unas estrictas directrices estipuladas por los organismos reguladores y solo se llevan a cabo cuando no es posible dar respuesta a las preguntas por medio de ningún otro método

Pocas vacunas consiguen pasar de esta fase a la de ensayos clínicos. Para poder hacerlo y continuar su desarrollo, deben superar criterios como la inmunogenicidad, ausencia de toxicidad, impacto en la salud pública, la rentabilidad y la preexistencia de una vacuna con un perfil de riesgo-beneficio satisfactorio.

El desarrollo de vacunas es un proceso complejo y largo, que difiere en algunos aspectos con el desarrollo de fármacos convencionales. El hecho de que sean una medida preventiva y estén destinadas a individuos sanos y no al tratamiento de una enfermedad (como la mayoría de los medicamentos convencionales) hace que la seguridad sea un aspecto muy a tener en cuenta para conseguir una buena aceptación y por ello mayores coberturas vacunales. Además, los ensayos clínicos de vacunas requieren un mayor número de sujetos que los ensayos tradicionales de medicamentos.

En la tabla 1 podemos ver un resumen gráfico de un diseño general del proceso de investigación de una vacuna

Investigación en vacunas

Diseño general del proceso de investigación, desde la identificación del problema de salud a la vacunación

Adaptado de: G. Leroux-Roels, et al. Vaccine development. Perspectives in Vaccinology, 2011, vol 1, págs. 115-50.



Tabla 1. Diseño general del proceso de vacunación. CAV. AEP 2020. <https://vacunasae.org/documentos/manual/cap47>

Cada nueva vacuna candidata a ser aplicada a la población debe evaluarse para determinar su seguridad, inmunogenicidad y eficacia protectora en seres humanos antes de que tenga licencia para su uso. En este capítulo nos ceñiremos al método de referencia de los procedimientos diseñados para evaluar la eficacia protectora de la vacuna: **el ensayo clínico**. Normalmente se utiliza el ensayo clínico controlado (aleatorización por individuo) que evalúa la protección directa, el ensayo clínico comunitario (aleatorización por conglomerados o clústers) evalúa además la protección indirecta. En la tabla siguiente de Salleras y col. pueden verse otros tipos de estudios que se utilizan para evaluar las propiedades de las vacunas.

En la tabla 2, realizada por Salleras y colaboradores, se realiza un buen resumen de la definición, los métodos de evaluación y efectos evaluados de las principales características de las vacunas: eficacia, efectividad e impacto.

Tabla 2 – Eficacia protectora de las vacunas y efectividad e impacto de los programas de vacunaciones

	Definición	Método de evaluación	Efectos evaluados
Eficacia protectora de la vacuna	Valor protector conferido por la vacuna aplicada en condiciones ideales	Ensayo clínico controlado (aleatorización por individuos) Ensayo comunitario aleatorizado (aleatorización por clusters)	Protección directa de los individuos vacunados Protección directa de los individuos vacunados + protección indirecta de los no vacunados (inmunidad de grupo)
Efectividad del programa de vacunación	Valor protector conferido por la vacunación en condiciones habituales de aplicación	Estudios epidemiológicos observacionales Cohortes Casos y controles	Protección directa de los individuos vacunados
Impacto del programa de vacunación	Resultado de salud en el conjunto de la población vacunada	Estudios descriptivos poblacionales Morbilidad Mortalidad	Protección directa de la población vacunada + protección indirecta de los no vacunados

Salleras L, Domínguez A, Borrás E, Soldevila N Eficacia protectora de las vacunas y efectividad de las vacunaciones: introducción a la medición de la protección directa e indirecta.

4. ENSAYOS CLÍNICOS

La eficacia protectora de una vacuna es el valor protector conferido por el producto vacunal en condiciones ideales de aplicación. Estas condiciones sólo se dan en los estudios epidemiológicos experimentales (ensayo clínico controlado y ensayo comunitario aleatorizado). Son estudios de carácter prospectivo, aleatorizados, que permite el control de las variables, evita el sesgo y aumenta las posibilidades de detectar la diferencia entre la vacuna en investigación y el placebo. Son adecuados para demostrar la asociación causal entre la intervención y el beneficio de salud. Las características más importantes de este tipo de estudios son la aleatorización y el enmascaramiento. En el ensayo comunitario aleatorizado, la asignación de la vacuna y el placebo se hace de forma aleatoria tomando como unidad de aleatorización a un grupo de población, lo que nos permite estimar la protección directa en los vacunados y también la indirecta en los no vacunados por la inmunidad de grupo.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en fases, en las que pueden existir algunos solapamientos y surgir nuevas preguntas de investigación. Antes de la aprobación una vacuna se somete a tres fases de desarrollo en seres humanos que generalmente son secuenciales, fase I, II y III. Después de estas fases y una vez obtenida la licencia del producto se realizan los estudios en fase IV para seguir monitorizando la seguridad y efectividad de la vacuna una vez aplicada a la población.

El desarrollo de la vacuna tiene como objetivo conseguir demostrar:

- La seguridad en la especie a la que va destinada la vacuna (Fases I,II,III,IV)
- La dosis necesaria para producir inmunidad suficiente (Fase II)
- Eficacia en la especie a la que va destinada la vacuna (Fase III)

Fase I

Los ensayos de fase I suponen un pequeño número de voluntarios sanos (20-50). Los investigadores prueban la vacuna candidata por primera vez en seres humanos con el fin de evaluar su seguridad y reactogenicidad, determinar un rango de dosis segura, y el modo de administración. Se realiza la comparación de la vacuna con un control o sustancia inactiva denominada placebo (por ejemplo, solución salina). Los ensayos de fase I también pueden proporcionar datos iniciales sobre la dosis y el tiempo necesario entre las vacunas que conduzcan a una respuesta inmune óptima. Esta primera fase de los ensayos clínicos tiene una duración de alrededor de un año.

Fase II

Si se ha superado la fase I, se someterá a ensayos de fase II en el que se administra a un grupo mayor de personas (100-300) para evaluar mejor su seguridad e inmunogenicidad. Se pasa de un entorno clínico controlado a una primera evaluación de campo. Esta fase estudia más profundamente el esquema de dosis, pauta vacunal y la forma de administración correcta y puede durar 2 o más años.

A veces, los estudios fase II se subdividen en diferentes estudios para poder estimar de forma correcta tanto el impacto de variables como la estimación de la dosis seleccionada, la pauta elegida, el grupo de edad y la duración del seguimiento, antes de continuar con los estudios de fase III. Los estudios fase IIa se realizan en pocos sujetos, con criterios de inclusión/exclusión más estrictos, y los fase IIb, que incluyen más sujetos, evalúan la eficacia

y la seguridad y representan una demostración más rigurosa de la eficacia del nuevo compuesto.

Los eventos adversos detectados en la fase I se recogen también en la fase II con el objeto de estimar la seguridad vacunal. Como el tamaño muestral en esta fase es mucho mayor, los estudios de la fase II tienen mayor potencia estadística para estimar diferencias significativas de los eventos adversos entre los grupos y además nos orientan sobre eventos adversos específicos que deben evaluarse en ensayos de fase III.

Fase III

En esta fase se evalúa la eficacia y la seguridad de la vacuna en un número de individuos entre 3.000 y 50.000 en la población de pacientes de referencia al que la vacuna está dirigida. Esta fase puede durar de 3 a 5 años.

También puede denominarse “estudio de campo”, ya que el elevado número de participantes hace que las condiciones se parezcan más al uso rutinario. En vista de la importancia en Salud Pública de los efectos colectivos de las vacunas, y de la necesidad de tenerlos en cuenta para su introducción en los programas de vacunación, se ha propuesto que los ensayos clínicos de las vacunas en la fase de precomercialización deban estar diseñados para evaluar no sólo la protección directa de la vacuna, sino también sus efectos indirectos. Aunque los ensayos aleatorios individuales son el estándar para ensayos en fase 3 de vacunas, ya existen casos de ensayos aleatorios por conglomerados de fase 3.

El objetivo principal de un ensayo de fase III es confirmar el beneficio terapéutico, es decir, que la vacuna es segura y eficaz para su uso en la indicación y población específica. Esos estudios proporcionan la base para la aprobación y posterior salida al mercado.

Los ensayos clínicos fase III también se subdividen en: estudios fase IIIa, que se llevan a cabo una vez determinada la eficacia y constituyen la evidencia de efectividad que se exige para la tramitación del expediente de la nueva vacuna. Estos estudios se denominan también “ensayos pivotaes” y son fundamentales en la solicitud de valoración de la nueva vacuna por las autoridades reguladoras.

La fase IIIb incluye estudios que se realizan una vez aceptada la tramitación y antes de la aprobación y comercialización de la nueva vacuna.

Registro.

Si los resultados de la fase III demuestran eficacia y seguridad, el fabricante de la vacuna puede enviar una solicitud a la autoridad reguladora nacional para solicitar las licencias y comercializar el producto. Toda la información, tanto de eficacia como de seguridad, que se va recopilando en la fase de investigación es incluida en un documento llamado “Información básica del producto en desarrollo” o dossier de registro, que es el embrión de la futura ficha técnica. Este documento contiene, además de toda la información de seguridad, datos relativos a las indicaciones, dosificación, farmacología y otros aspectos relacionados con la vacuna.

Las agencias reguladoras (EMA, FDA, Agencia Española del Medicamento) evalúan esta documentación y dan, si procede, su aprobación para la comercialización.

Suministro, fabricación y envío

La fabricación debe hacer frente a numerosos desafíos, que incluyen asegurar que el suministro satisfaga la demanda (lo que significa que la nueva vacuna debe producirse en grandes cantidades). Se necesita la fabricación de tres lotes industriales consecutivos para demostrar consistencia en lotes de escala comercial. Se requieren distintas instalaciones para elaborar cada nueva vacuna y deberán prepararse planes para que estén listas para producción tan pronto como se conceda la aprobación

Para la comercialización de un medicamento en España es obligatoria la autorización previa por la AEMPS y la inscripción en el registro de medicamentos autorizados, asignando un Código Nacional (Real Decreto 1345/2007). De esta forma, en aquellas vacunas que posean Código Nacional, la información de cada vacuna está disponible el Centro de información online de Medicamentos CIMA con información sobre las distintas presentaciones y la situación de comercialización (de cada una de ellas y las últimas versiones de la ficha técnica y el prospecto.

Fase IV

Cuando una vacuna es comercializada se desconoce su efectividad, su perfil de reacciones adversas de muy baja incidencia, y su impacto en salud pública. Los estudios realizados antes de la comercialización se realizan con tamaños de la muestra limitados, en pacientes muy seleccionados, con un seguimiento estricto, y son ensayos de corta duración. Por ello, es necesario realizar **estudios postcomercialización**.

Dentro de la fase IV están las actividades de **farmacovigilancia** que se llevan a cabo con el fin de mantener una estricta supervisión de la eficacia y seguridad de las vacunas, y detectar, evaluar, comprender, prevenir y comunicar cualquier acontecimiento adverso tras la vacunación.

Los Ensayos de seguimiento a largo plazo a menudo se realizan para proporcionar evidencia de que la protección que ofrece la vacuna es de larga duración.

Las fases anteriormente descritas suelen transcurrir de forma consecutiva, aunque en ocasiones pueden superponerse entre sí, comenzando una fase posterior sin haber terminado las previas.

5. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN VACUNAS

En la actualidad se están realizando, o se han realizado, en todo el mundo un total de 8.755 ensayos clínicos relacionados con vacunas, según los registros encontrados en <https://www.clinicaltrials.gov/> a fecha nueve de marzo de dos mil veintiuno.

Estos ensayos se encuentran en distintas fases, desde la Fase I hasta la Fase IV. Y se incluye también una categoría de No Aplica (Not Applicable) en la que se incluyen aquellos ensayos sin fases definidas por la FDA, como los ensayos de dispositivos o las intervenciones conductuales.

Además, se clasifican también en función del estado en el que se encuentren. En este apartado podemos encontrar estudios que:

- *Aún no están reclutando* (Not yet recruiting)

- *Reclutamiento* (Recruiting)
- *Inscripción por invitación* (Enrolling by invitation): selecciona a sus participantes de una población, o grupo de personas, decidida por los investigadores de antemano. Estos estudios no están abiertos a todas las personas que cumplan con los criterios de elegibilidad, sino solo a las personas de esa población en particular, que están específicamente invitadas a participar.
- *Activo* (Active, not recruiting): está en curso y los participantes están recibiendo una intervención o están siendo examinados.
- *Suspendido* (Suspended): se detuvo antes de tiempo, pero puede comenzar de nuevo.
- *Terminado* (Terminated): se detuvo antes de tiempo y no volverá a comenzar. Los participantes ya no están siendo examinados ni tratados.
- *Completado* (Completed): ha finalizado normalmente y los participantes ya no están siendo examinados ni tratados.
- *Retirado* (Withdraw): se detuvo antes de inscribir a su primer participante.
- *Desconocido* (Unknown status): estudio cuyo último estado conocido fue *reclutamiento*; *aún no está reclutando*; o *activo, no reclutando* pero que ha pasado su fecha de finalización, y el estado no ha sido verificado por última vez en los últimos 2 años.

En la siguiente figura (Figura 1) podemos ver reflejados los estudios clasificados según la fase y el estado en el que se encuentren. Algunos estudios van a aparecer repetidos ya que se solapan fases, en la mayoría de los casos se solapan la fase 1 y la 2, 811 ensayos clínicos; pero también hay algunos en los que esto ocurre en la fase 2 y la 3, 137 ensayos clínicos.

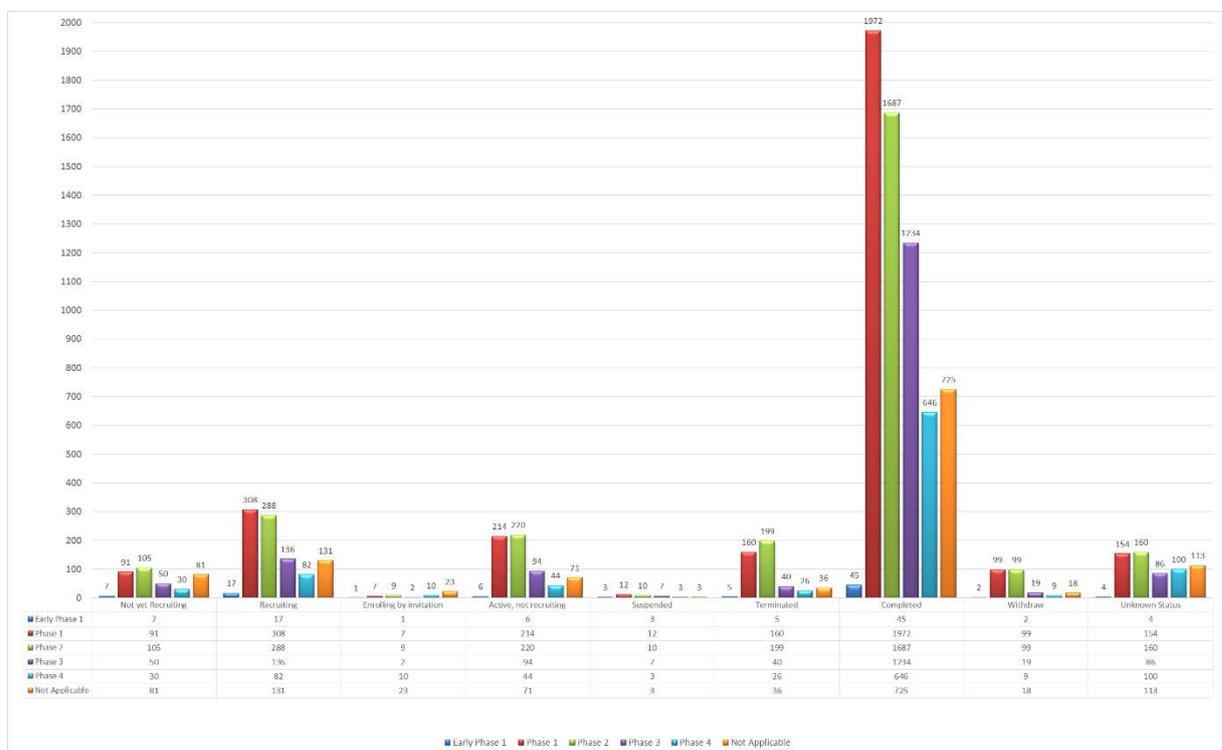


Figura 1. Ensayos clínicos relacionados con vacunas. <http://clinicaltrials.gov/>

Ensayos Clínicos en Vacunas de Covid-19

Una mención especial requiere los ensayos clínicos en vacunas frente a la COVID-19, por la relevancia que tiene y por el cambio que ha supuesto la pandemia para la humanidad. Por tanto, la repercusión que están teniendo estos ensayos ha hecho que continuamente en los informativos aparezcan noticias sobre ellos y la población sigue con interés la situación en que se encuentran en todo momento.

A fecha de veinticuatro de marzo de dosmilveintiuno, existen 45 ensayos en fase 1, 32 que ya han pasado a la fase 2 y otros 23 que van más avanzados en fase 3. Y además, ya se han autorizado 6 vacunas con uso limitado, otras 7 con uso completo y se han abandonado 4 estudios. Estos serían ensayos clínicos en los que estamos buscando el desarrollo de vacunas frente a la COVID-19. Pero si ampliamos la búsqueda a todos aquellos ensayos que se relacionen con algún aspecto de la vacunación frente a la infección por SARS-CoV-2, el número se incrementa hasta 193. Van a aparecer reflejados en la Figura 2 e, igual que pasaba con los ensayos clínicos relacionados con cualquier tipo de vacuna, van a aparecer ensayos repetidos: en los que se solapan la fase 1 y la 2, 43 ensayos clínicos; en otros son la fase 2 y la 3, 10 ensayos clínicos, y también va a haber 1 en el que se solapa la fase 1 con la fase 0 y 2 en los que son las fases 3 y 4 las que se superponen.

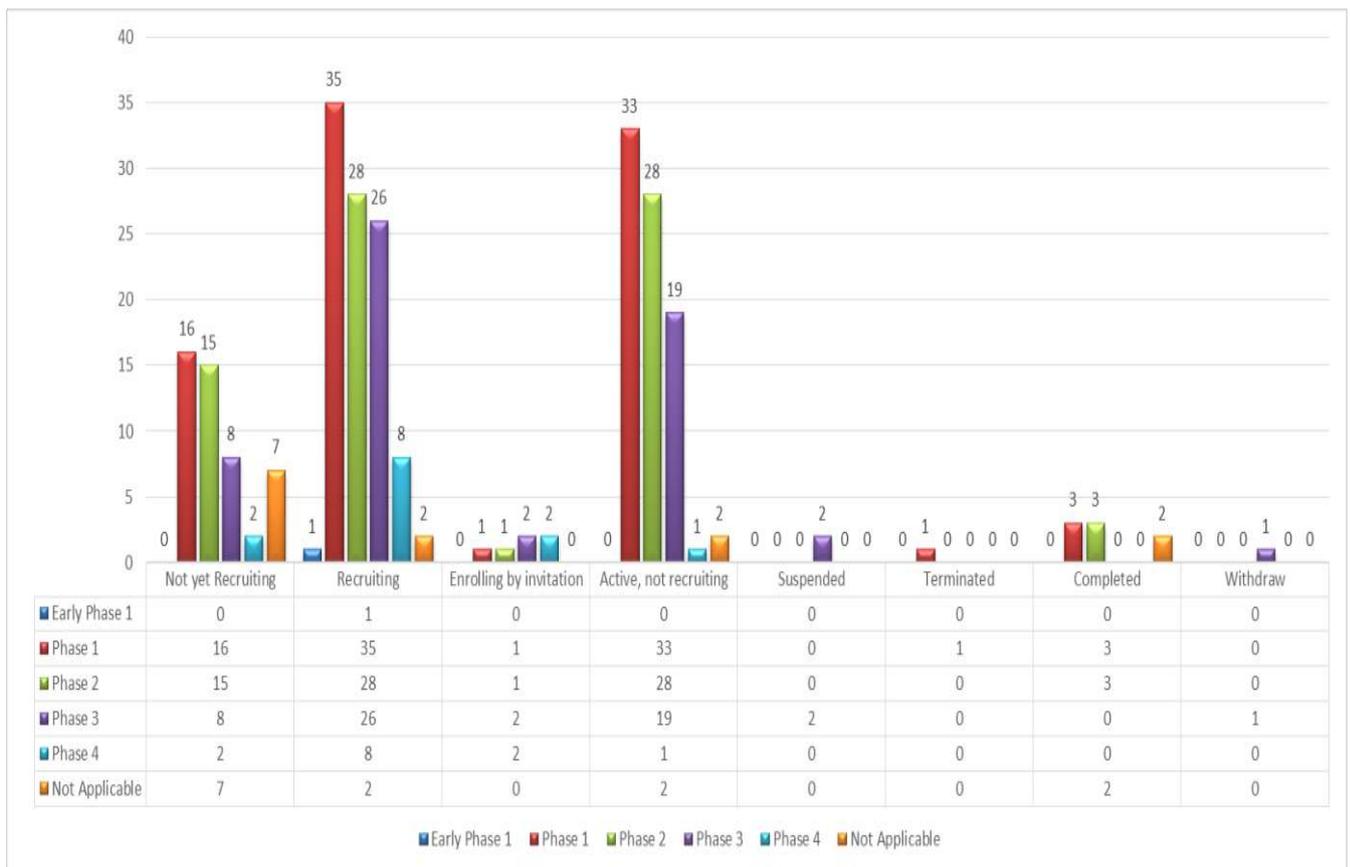


Figura 2. Ensayos clínicos relacionados con vacunación COVID-19

El rápido desarrollo de las vacunas frente a la Covid-19 ha sido posible por una suma de distintos factores. Entre ellos están la gran movilización de recursos, nunca antes se había hecho con estas dimensiones; la experiencia sobre cómo desarrollar vacunas con garantías tanto de calidad como de seguridad y eficacia; y, también, el hecho de haber solapado fases de investigación en la experimentación. Además los laboratorios farmacéuticos están produciendo sus modelos de vacuna antes de conocer los resultados de los ensayos clínicos y si sus propuestas van a ser autorizadas por la EMA; y la Comisión Europea ha adaptado las normas de la Unión Europea a la urgencia actual para facilitar todo este proceso. Con todo ello, se ha conseguido en tiempo record lo que no había ocurrido con ninguna vacuna y estas experiencias servirán para los próximos retos que puedan ir surgiendo con la vuelta a la normalidad, si algún día se vuelve a ella.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.
- Available in: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>
- Alvarez Pasquin MJ, Forcada Segarra JA (2019) *Vacuna a vacuna* 4ª edición. Amazing Books.
- Salleras L, Domínguez A, Borrás E, Soldevila N (2011) Eficacia protectora de las vacunas y efectividad de las vacunaciones: introducción a la medición de la protección directa e indirecta. *Vacunas* 12(4):136-146
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiología y prevención de enfermedades prevenibles por vacunación
 - o Seguridad de la vacuna. Actualización Julio 2020
 - o <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html#providers>
- FIGUEIRAS GUZMÁN A. “Análisis de la eficacia y efectividad de las vacunas” Módulo 7 del Curso de Especialista Universitario en Vacunas. Universidad de Santiago de Compostela.2020
- U.S. National Library of Medicine (2021, 9 de marzo) <http://clinicaltrials.gov/>
- Zimmer C., Corum J, Wee S. (2021, 24 de marzo) Coronavirus Vaccine Tracker THE NEW YORK TIMES <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad (2021, 24 de marzo) ¿Cómo ha sido posible acelerar tanto la disponibilidad de vacunas? <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%919119/vacunas-contra-la-covid%E2%80%919119/como-ha-sido-posible-acelerar-tanto-la-disponibilidad-de-vacunas/?lang=en>
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad (2021, 24 de marzo) Autorización de vacunas <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/vacunas/autorizacion-de-vacunas/>

CAPÍTULO 15. ENSAYOS CLÍNICOS. EL PAPEL DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS.

Borja Suberviola Cañas (Ph.D). Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

María Ángeles Ballesteros Sanz (Ph.D). Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Elena Cuenca Fito (MD). Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

La medicina intensiva es, probablemente, uno de los campos más complejos y con más particularidades de la medicina. El paciente que aborda esta especialidad no solo se encuentra críticamente enfermo, sino que se localiza en un entorno diferente al del resto de pacientes del hospital, la unidad de cuidados intensivos, caracterizada por la existencia de una vigilancia, monitorización y tratamiento continuos. La gravedad de los pacientes críticos, y la alta tasa de mortalidad que esta situación de gravedad lleva asociadas, junto con los elevadísimos costes derivados de su atención hacen de la UCI un lugar ideal como objetivo de mejora de los resultados y la eficiencia.

Sin embargo, el aumento de la supervivencia que afortunadamente se ha producido en los últimos años en la medicina intensiva ha venido de la mano no tanto a la investigación de nuevos tratamientos, que ha cosechado importantes fracasos, sino fundamentalmente de la mejora de los cuidados, la prevención de complicaciones y la detección precoz del deterioro clínico. Como decimos, la investigación en la UCI se ha visto en muchas ocasiones truncada por los resultados negativos de ensayos randomizados prometedores en los que se había invertido mucho esfuerzo y una cantidad en absoluto desdeñable de medios económicos. El origen de estos fracasos hay que buscarlo tanto en la presencia de problemas metodológicos (comunes a otras disciplinas) como en las particularidades de los pacientes críticos (figura 1). Muchas de las enfermedades características de la UCI como la sepsis, el síndrome de distress respiratorio (SDRA) o la neumonía asociada a la ventilación mecánica, no son sino síndromes complejos cuya definición es dinámica y cambiante como como lo ilustran las actualizaciones periódicas de sus criterios diagnósticos. En consecuencia, incluso cuando se aplican estrictos criterios de inclusión / exclusión dentro de un ensayo, la población de estudio sigue siendo heterogénea. El uso de criterios diagnósticos en estas patologías facilita de forma significativa su manejo en la práctica clínica permitiendo su reconocimiento precoz, la comunicación concisa entre profesionales y el tratamiento apropiado de las mismas. Pero la utilidad clínica de estos síndromes puede no necesariamente extenderse a otros aspectos de la medicina, tales como la investigación aleatoria de una intervención. Finalmente, los problemas éticos inherentes a los pacientes gravemente enfermos incluyen la incapacidad frecuente de los pacientes de la UCI para dar su consentimiento y la aplicación de decisiones de limitación del tratamiento de soporte vital que pueden interferir con una adecuada evaluación de los resultados de los estudios de investigación.

En este capítulo se exploran las debilidades de los ensayos clínicos en el ámbito de la medicina intensiva y se sugieren algunas vías de mejora.

PROBLEMAS Y POTENCIALES SOLUCIONES DE LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA INTENSIVA

Junto a los problemas comunes a los ensayos clínicos aplicados en cualquier campo de la medicina, entre las dificultades para llevar a cabo ensayos clínicos en el entorno del paciente crítico destacan las peculiaridades de la población a estudio, la elevada complejidad del diseño de los ensayos, el tipo de endpoints estudiados o su diseño inadecuado.

Problemas comunes a los ensayos clínicos en otros campos

Son muchas las variables que explican que hasta un 70-90% de resultados de la investigación preclínica en la UCI publicados no sean reproducibles y que solo una mínima parte se haya traducido en adelantos sustanciales para su aplicación final al paciente.

La falta de potencia estadística constituye una de las limitaciones fundamentales y podría explicar buena parte de los resultados negativos obtenidos en los ensayos clínicos realizados en los pacientes críticos. Los estudios pequeños con frecuencia presentan problemas metodológicos que los hacen más propensos a los sesgos. Además, los estudios con tamaño muestral insuficiente, pueden dar lugar a resultados erróneos tanto falsamente positivos como negativos. Los primeros, los resultados falsamente positivos, suponen un consumo de tiempo y recursos destinados a reproducir unos resultados que son irreproducibles. Los segundos, cierran vías de investigación que podrían resultar prometedoras. La aplicación de estrategias como la reestimación del tamaño muestral o el incremento de la muestra a partir de resultados prometedores podrían evitar este problema. A la hora de diseñar el tamaño muestral de un ensayo se utilizan estimaciones de variabilidad para los parámetros principales del estudio basadas en datos previos o referidos en la literatura, pero estas estimaciones pueden resultar inexactas. Mediante la reestimación del tamaño muestral se pueden adaptar los cálculos empleando métodos basados en estimaciones ciegas de la variabilidad o métodos que requieren el desvelamiento de la asignación. En el caso de la segunda estrategia, la ampliación del tamaño muestral cuando los resultados son prometedores en un análisis intermedio, con el fin de garantizar o aumentar el poder estadístico en el análisis final, puede maximizar las posibilidades de éxito del ensayo.

El análisis por subgrupos es una estrategia estadística que tiene como objetivo homogeneizar la población a estudio identificando al grupo o grupos de pacientes que más se pueden beneficiar o resultar dañados de la aplicación de un determinado tratamiento. Sin embargo, el análisis por subgrupos supone una reducción del tamaño muestral y por ende de las posibilidades de que los hallazgos alcancen significación estadística y este análisis está, además, sujeto a potenciales sesgos.

El sesgo de publicación es uno de los más frecuentes. Se estima que un 50% de los estudios realizados no llegan a publicarse como artículo y la parte que finalmente se publica sobrerrepresenta los estudios con resultados positivos e infrarrepresenta los efectos adversos de los tratamientos. En general, los autores y responsables de las revistas tienden a favorecer la no publicación de los resultados negativos. Además, en ocasiones los resultados publicados no constituían parte de los objetivos primarios del estudio sino que son introducidos u omitidos según los hallazgos del trabajo. Esta comunicación selectiva de los resultados tiende a aumentar los falsos positivos y contribuye a la sobreestimación del beneficio de los tratamientos que complica la valoración de su validez y aplicabilidad, convirtiéndolos en inservibles.

Peculiaridades de la población a estudio en medicina intensiva

Una característica fundamental de la población de pacientes críticos incluidos en los ensayos es la gran heterogeneidad que presentan. Muchos de los diagnósticos que presentan estos pacientes son en realidad síndromes que aglutinan diferentes patologías. Estos síndromes son dinámicos y requieren de definiciones periódicas con la complicación añadida que esto conlleva para la realización de ensayos clínicos y la comparación de sus resultados entre sí. Además, las patologías que dan lugar a la presentación del síndrome pueden ser en sí mismas factores de riesgo importantes para la mortalidad. Consideremos, por ejemplo, un paciente con un SDRA (el síndrome) secundario a una pielonefritis por un cálculo ureteral impactado (la patología de base). El tratamiento para el SDRA puede ser excepcional, pero si la obstrucción urinaria no es subsanada el paciente difícilmente presentará una mejoría independientemente de lo bien que esté ventilado. A esta heterogeneidad entre pacientes se añade la heterogeneidad intrapaciente expresada como una fisiopatología rápidamente cambiante de la enfermedad que da lugar a distintos pacientes según la fase evolutiva de la enfermedad en que estos se encuentren.

En estas condiciones es poco probable que un único tratamiento sea efectivo en pacientes muy diferentes entre sí y en fases evolutivas muy diferentes de una misma patología. En un esfuerzo por tratar de solventar este problema se ha incluido en los ensayos clínicos herramientas como los biomarcadores que buscan lograr una mayor homogeneidad de la población. Sin embargo, en muchos de los ensayos clínicos realizados en la UCI el análisis poblacional empleando estos biomarcadores se ha realizado a posteriori, es decir, se han cuantificado los biomarcadores dentro de una estrategia de análisis por subgrupos y no se ha incluido, a priori, dentro del diseño del ensayo (figura 2). Este modo de proceder puede facilitar la identificación de nuevas poblaciones diana pero provoca que muchos de los ensayos clínicos no lleguen a demostrar la eficacia de una determinada molécula y el esfuerzo económico de un nuevo ensayo sea inasumible.

Debemos tener en cuenta, además, que el paciente crítico con frecuencia recibe de forma simultánea distintos tratamientos y presenta una alta prevalencia de comorbilidades, con la consiguiente probabilidad de interacciones y de aplicación de procedimientos diagnósticos o terapéuticos adicionales. Los avances producidos en los últimos años en el tratamiento de afecciones crónicas como el cáncer, las enfermedades reumatológicas, las enfermedades cardiovasculares y el VIH han creado una población cada vez más compleja, anciana e inmunodeprimida de pacientes críticamente enfermos. Estas comorbilidades preexistentes contribuyen significativamente a la evolución del paciente dentro del ensayo clínico, pero es poco probable que se modifiquen con tratamientos dirigidos a la enfermedad crítica aguda.

Por último, la vigilancia intensiva y los ajustes continuos de los tratamientos inherentes a los cuidados intensivos suponen una dificultad adicional para diseñar un grupo con-trol adecuado que refleje la práctica clínica habitual. En estas condiciones el efecto del tratamiento no se compara con los resultados de la práctica clínica real, sino con unas condiciones experimentales artificiales que no reflejan adecuadamente la efectividad real del tratamiento.

Para paliar estos problemas deben desarrollarse una serie de definiciones estandarizadas que incluyan la patología subyacente, los criterios de inclusión y exclusión del ensayo clínico, las intervenciones a aplicar y los resultados esperables de estas y como deben ser cuantificados. Estas definiciones deberían ser aceptadas e implementadas por todos los profesionales

implicados en el diseño, realización y análisis de los ensayos clínicos en la UCI. Aunque pueda parecer que este planteamiento es en cierto modo utópico existen iniciativas recientes que han puesto de manifiesto su viabilidad y buenos resultados. El estudio PRISM (Protocolized Resuscitation in Sepsis Meta-Analysis) combinó datos de tres grandes ensayos clínicos recientes que evaluaron individualmente la utilidad de la resucitación precoz guiada por objetivos en el shock séptico. Los autores evitaron los sesgos que a menudo se observan en los metanálisis al consensuar y definir detalladamente los criterios de inclusión y los resultados a valorar y al publicar un plan de análisis preespecificado antes de agrupar y desenmascarar los datos de los ensayos. De este modo fueron capaces de analizar conjuntamente los datos y demostrar que, en contra de lo que era aceptado hasta la fecha, la resucitación precoz guiada por objetivos en el shock séptico no lograba mejorar la supervivencia.

Endpoints de los ensayos clínicos en medicina intensiva

Una característica de los ensayos clínicos es la ausencia de objetivos de investigación estandarizados tanto referidos a la mortalidad como a otros objetivos que pueden considerarse secundarios. Desde un punto de vista práctico, esto puede provocar que diferentes investigadores que creen estar estudiando un mismo objetivo clínico estén tratando de responder a distintas preguntas clínicas. Como consecuencia, la validez externa del trabajo puede verse comprometida haciendo sus resultados difícilmente comparables con otros trabajos similares.

Idealmente, un objetivo de investigación ideal es aquel que cumple las siguientes características: el objetivo debe cambiar de manera plausible en relación a la intervención que estemos investigando; debe ser de interés para los profesionales que a posteriori deberán aplicar la intervención que estamos testando; debe ser relevante para los pacientes y debe medirse de manera eficiente y reproducible.

En el paciente crítico, la mortalidad por cualquier causa constituye el desenlace clínico por excelencia. Se trata de un desenlace sumamente ambicioso que, como expondremos a continuación, de cumplir los criterios que hemos citado. La mortalidad como desenlace clínico tiene un carácter dicotómico, lo cual aumenta de una forma considerable los requerimientos de tamaño muestral, especialmente en patologías con baja incidencia, dificultando la obtención de resultados significativos. Al emplear la mortalidad como desenlace clínico deberíamos tener en cuenta, además, que esta podría ser atribuible solo parcialmente a la patología en la que hemos focalizado nuestro ensayo clínico y que los resultados podrían estar artefactados por otros procesos como la limitación de los tratamientos de soporte vital, otras patologías subyacentes o las comorbilidades previas del enfermo. Finalmente, otro factor a tener en cuenta cuando aplicamos la mortalidad como variable principal a estudio es la ventana temporal. El momento ideal para aplicar esta variable no está descrito y convierte una variable única en múltiples variables. En los ensayos realizados en la UCI se ha acotado la mortalidad en base a plazos acordes a la patología de estudio. La mortalidad a corto plazo (por ejemplo, la mortalidad en UCI o a los 28 días) tiene un interés incuestionable y es con diferencia la más aplicada en los ensayos clínicos en UCI. Sin embargo, la mortalidad por diferentes causas es frecuente en las fases iniciales del ingreso en la UCI y no siempre está relacionada con la patología que motivó el ingreso del. La elección de la mortalidad precoz como objetivo del estudio limitada la información que podemos obtener sobre el mecanismo de acción de la intervención a estudio, introduce sesgos potenciales y conlleva la pérdida total

de información sobre las secuelas tardías ligadas a dicha intervención. Junto a la mortalidad precoz, en los ensayos clínicos en la UCI se utilizan ventanas temporales más prolongadas como la mortalidad a los 60 días, 90 días, 180 días o la mortalidad hospitalaria. Estas variables son igualmente sensibles al hecho de que a medio o largo plazo el fallecimiento del paciente se produzca por motivos ajenos al de ingreso en la UCI o a la intervención que estamos evaluando. El empleo de distintas subvariables de la mortalidad ligadas a una originaria dificultad, lógicamente, la comparación de los resultados entre diferentes trabajos y la reproductibilidad de los mismos.

Para subsanar las limitaciones de la mortalidad como objetivo de estudio se plantean objetivos clínicos alternativos como la estancia en UCI o a nivel hospitalario, el desarrollo y gravedad de la disfunción orgánica, el número de días que los pacientes están libres del empleo de ventilación mecánica, la calidad de vida tras la estancia en la UCI u objetivos combinados que incluyan varias de estas variables. Además de estos objetivos puramente clínicos se han postulado otros posibles objetivos secundarios como el análisis de la expresión génica en relación a un determinado tratamiento, la cuantificación de citoquinas circulantes y otros biomarcadores o el empleo de técnicas de imagen, entre otros. El empleo de algunos de estos objetivos secundarios como variable principal podría facilitar la obtención de resultados positivos en los ensayos clínicos. Entre estos objetivos considerados como secundarios, sobresale el tiempo de estancia en UCI por cumplir con varias de las características del objetivo de investigación ideal. En primer lugar, el tiempo de estancia en UCI se mide fácilmente a partir de los datos obtenidos en la historia clínica del paciente y los registros médicos electrónicos. Se trata de una variable sumamente importante tanto para el paciente como para sus familias, cuya calidad de vida se ve afectada por la hospitalización en cuidados intensivos. Es una variable de interés para todos los pacientes, en contraste con otros objetivos comúnmente evaluados en los ensayos de UCI, como los días sin ventilación mecánica o los días sin fallos orgánicos. Es una medida práctica de asignación de recursos que puede cuantificarse en términos económicos lo cual la hace de gran interés para todo tipo de ensayos clínicos pero especialmente para los ensayos focalizados en farmacoeconomía. Finalmente, las variables resultado continuas como el tiempo de estancia generan un mayor poder estadístico que los resultados dicotómicos o categóricos, lo que facilita la detección de tratamientos efectivos.

Complejidad de los ensayos clínicos en medicina intensiva

Con el objetivo de controlar algunos de los problemas anteriormente expuestos, la complejidad de los ensayos clínicos realizados en el ámbito del paciente crítico se ha incrementado de forma llamativa. Para tratar de conseguir una población más homogénea y con las características más apropiadas para el ensayo clínico diseñado se ha ido incrementando el número de criterios de inclusión/exclusión. Además, cada vez es más frecuente el empleo de biomarcadores para tratar de caracterizar a la población de una forma más detallada. Junto a la selección de la población, una ventana temporal para la inclusión de los pacientes cada vez más reducida hace que el reclutamiento de pacientes para los ensayos sea en muchas ocasiones un reto para el investigador.

De la misma manera que los requerimientos en la selección de pacientes se han incrementado en los últimos años, también lo han hecho los aspectos encaminados a garantizar la seguridad de estos. Se han desarrollado normas y reglamentos muy estrictos que rigen actualmente el

correcto desarrollo de los ensayos clínicos. Cada aspecto del ensayo clínico, desde la extracción de muestras biológicas a la documentación de datos personales del paciente, cuentan con sus propios requisitos legales. Estos se incrementan de forma muy importante cuando el ensayo está encaminado a probar un fármaco experimental. En medicina intensiva, a todos estos aspectos se suma la necesidad de obtener el consentimiento informado de pacientes que se encuentran en situación de riesgo vital o que no son capaces de responder por si mismos. La obtención del consentimiento informado a través de familiares del paciente es un reto más a añadir a un proceso de por si altamente exigente.

Recientemente se han ido introduciendo nuevos aspectos encaminados a simplificar el diseño y la aplicación de los ensayos clínicos facilitando la inclusión de pacientes. Un ejemplo es la modificación de las normas que rigen el consentimiento informado a través de la utilización de un consentimiento selectivo. Un ejemplo es el diseño de Zelen, en el que los sujetos son aleatorizados y el consentimiento solo se obtiene de aquellos asignados al grupo intervención. Mientras, al grupo control de pacientes o a aquellos que rechazan la intervención se le asigna el tratamiento habitual. Otra opción consiste en solicitar el consentimiento a los pacientes de ambos grupos tras la aleatorización y darles la opción de elegir entre tratamiento experimental o estándar. Una de las ventajas de este diseño es su mayor validez externa al disminuir el número de pérdidas, pero tiene algunas desventajas estadísticas. Si los participantes rechazan el tratamiento en estudio recibirían el convencional, pero seguirían formando parte del grupo experimental (análisis por intención de tratar). De esta manera el grupo control estaría formado exclusivamente por sujetos que no reciben la medida que se investiga, mientras que en el grupo experimental pueden existir sujetos que reciben ambos tratamientos. Si la intervención es eficaz, su efecto se diluye al incluir dentro del grupo experimental a sujetos que reciben el tratamiento estándar.

Diseño inadecuado de los ensayos clínicos en medicina intensiva

En el diseño de los ensayos clínicos realizados en medicina intensiva concurren muchas de las limitaciones que se han citado con anterioridad. Los ensayos aleatorizados multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo continúan siendo en la actualidad el pilar fundamental sobre el que se asienta la investigación clínica en la UCI.

Como ya se ha expuesto, la heterogeneidad de la población a estudio, la existencia de múltiples comorbilidades asociadas, la selección de objetivos de investigación excesivamente ambiciosos y las dificultades (legales y logísticas) para reclutar una muestra suficiente constituyen limitaciones muy importantes para este tipo de ensayos. Además, los ensayos aleatorizados realizados en la UCI cuentan con otra potencial limitación, un diseño que facilita su alejamiento del «mundo real» debido a los criterios estrictos de selección, el entorno académico y la protocolización del tratamiento. Este alejamiento de la práctica clínica real genera un problema de validez externa o reproductibilidad de los resultados. A estos factores debemos añadir el uso poco frecuente del placebo como elemento comparador que es sustituido habitualmente por la mal llamada práctica habitual. El empleo de esta práctica habitual como comparador implica un incremento llamativo del riesgo de sesgos.

Una manera de optimizar el diseño de los ensayos clínicos es la modificación de los criterios de selección de la población a estudio. Hasta la fecha la forma de selección habitual de los pacientes que pueden formar parte de un ensayo clínico se basaba en una serie de criterios de inclusión y exclusión para crear poblaciones de ensayo que probablemente se beneficiaran

del tratamiento a estudio. Un ejemplo de las nuevas formas de selección de los pacientes es el enriquecimiento, que consiste en la selección de poblaciones especialmente sensibles al efecto de un tratamiento a partir de marcadores genéticos o de otro tipo para maximizar las posibilidades de un estudio de medir la eficacia. Es decir, suponiendo que una terapia proporcione un efecto de tratamiento constante a todos los pacientes, los pacientes con mayor riesgo de resultado presentarán un mayor efecto del tratamiento. La inscripción de pacientes con una alta tasa de eventos esperados facilita un mayor poder estadístico reduciendo las necesidades de tamaño muestral, una de las pegas fundamentales de los estudios randomizados clásicos. Además, puede haber casos en los que la intervención de un ensayo conlleve riesgos que solo podrían estar justificados en pacientes con una alta probabilidad de un resultado relacionado con la enfermedad. Esta estrategia ha dado lugar al desarrollo de múltiples estudios encaminados a desarrollar y validar diferentes escalas pronósticas y a buscar factores asociados con la mortalidad específica de la enfermedad. Debemos tener en cuenta que al emplear la selección de pacientes basada en el enriquecimiento, la extrapolación de los resultados obtenidos queda limitada a la subpoblación en estudio.

La denominada medicina de precisión supone el máximo exponente de la aplicación de esta estrategia. En la medicina de precisión, la prescripción del medicamento se realiza de forma «precisa» sobre la base de las características genéticas, proteómicas y metabolómicas individuales. Los avances registrados en este campo por otras especialidades médicas como la oncología han servido de impulso para plantear la aplicación de la medicina de precisión en medicina intensiva. Esta, permitiría identificar dianas terapéuticas y obtener grupos homogéneos de pacientes críticos, evitando así los falsos negativos debidos a la inclusión de pacientes que no se pueden beneficiar del tratamiento. Las dificultades para obtener biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento en la práctica clínica son notables, especialmente en las condiciones fisiopatológicas rápidamente cambiantes del enfermo crítico.

Nuevas modalidades de ensayos clínicos

Recientemente se han desarrollado nuevas modalidades de ensayos clínicos, que en ciertos casos podrían paliar las limitaciones de los que actualmente se realizan en medicina intensiva. Aunque existen múltiples modalidades de ensayos clínicos, entre ellos se destacan por su aplicabilidad en el entorno del paciente crítico, los ensayos adaptativos, los ensayos con asignación aleatoria en conglomerados y los ensayos cruzados.

Los ensayos adaptativos son ensayos que permiten cambiar durante la realización de los mismos algunos de los elementos clave del diseño del ensayo. Permiten adaptar varios elementos del estudio (criterios de inclusión, número de grupos / dosis, esquema de aleatorización, variable principal, reglas de finalización, cambio entre no inferioridad y superioridad o viceversa) en base a resultados acumulados. La modificación de estas variables se realiza de forma organizada en base a la realización de análisis de resultados en varios momentos del ensayo y de acuerdo a parámetros prefijados en el diseño del mismo. En comparación con los ensayos clínicos clásicos, los ensayos adaptativos pueden responder preguntas de investigación de una manera más eficiente y eficaz, pero requieren un análisis estadístico mucho más complejo. Muy adecuados para fases iniciales del desarrollo clínico y aumentan la probabilidad de obtener resultados positivos mediante selección de los sujetos

con mayor respuesta al tratamiento, eliminación de grupos sin actividad, cambios en la hipótesis del estudio o en la variable principal, etc. El uso más amplio de los ensayos adaptativos podría mejorar la relación coste-beneficio de los ensayos clínicos en pacientes de UCI.

En los ensayos cruzados o crossover, los sujetos se asignan aleatoriamente a una o más secuencias de tratamientos consecutivos, separados por periodos sin tratamiento. Al final de cada periodo de tratamiento se mide la variable principal. Al finalizar la fase experimental se analizan los resultados ajustando por secuencia y periodo. La ventaja fundamental de este tipo de ensayos es que Utiliza la variabilidad intraindividual y por este motivo optimiza el tamaño muestral.

Lo ensayos con asignación aleatoria en conglomerados o Cluster, son aquellos en los que se asignan aleatoriamente grupos de pacientes con características comunes, en vez de pacientes individuales. Estos ensayos permiten la aleatorización cuando la asignación aleatoria individual es imposible o cuando esta implica un riesgo de contaminación entre los grupos estudiados.

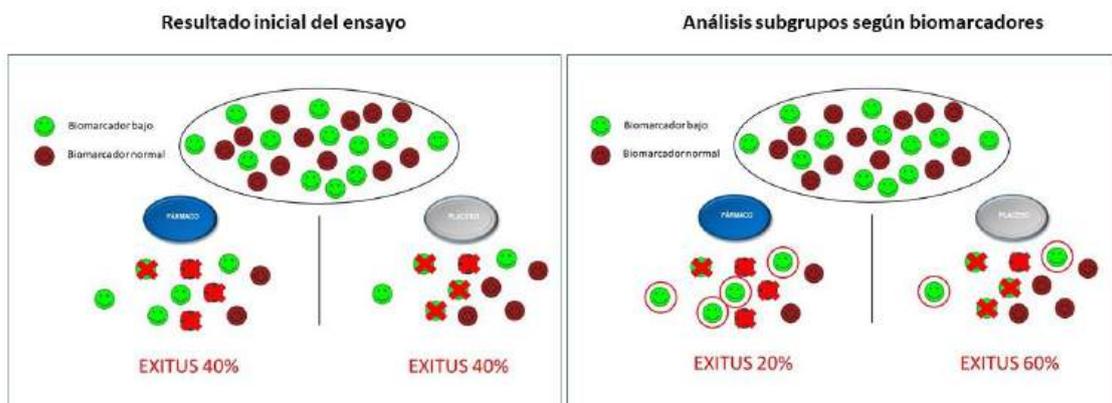
CONCLUSIONES

La medicina intensiva es una especialidad joven pero sumamente prometedora desde el punto de vista de la investigación. Esta menor experiencia en el campo de los ensayos clínicos en comparación con otras especialidades y las particularidades del paciente crítico y del entorno de la UCI hacen más complejo el diseño de ensayos. Sin embargo, la innovación, el esfuerzo de los especialistas y la progresiva adquisición de experiencia en el campo permiten ser optimistas en cuanto al afrontamiento del reto.

Figura 1: Causas del fracaso de los ensayos clínicos en medicina intensiva.



Figura 2: Consecuencia del análisis por subgrupos a posteriori.



Bibliografía

- Iwashyna TJ, McPeake J. Choosing outcomes for clinical trials: a pragmatic perspective. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24:428-433.
- Sessler DI, Myles PS. Novel Clinical Trial Designs to Improve the Efficiency of Research. *Anesthesiology*. 2020;132:69-81.
- Harhay MO, Casey JD, Clement M, et al. Contemporary strategies to improve clinical trial design for critical care research: insights from the First Critical Care Clinical Trialists Workshop. *Intensive Care Med*. 2020;46:930-942
- François B, Clavel M, Vignon P, et al. Perspective on optimizing clinical trials in critical care: how to puzzle out recurrent failures. *J Intensive Care*. 2016;4:67.
- Luce JM, Cook DJ, Martin TR, et al; American Thoracic Society. The ethical conduct of clinical research involving critically ill patients in the United States and Canada: principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1375-84.
- Angus DC, Mira JP, Vincent JL. Improving clinical trials in the critically ill. *Crit Care Med*. 2010;38:527-32.
- Latour-Pérez J. Clinical research in critical care. Difficulties and perspectives. *Med Intensiva*. 2018;42:184-195.
- Flory JH, Mushlin AI, Goodman ZI. Proposals to Conduct Randomized Controlled Trials Without Informed Consent: a Narrative Review. *J Gen Intern Med*. 2016;31:1511-1518.
- Goodwin AJ. Critical care clinical trials: getting off the roller coaster. *Chest*. 2012;142:563-567.
- Pontes, Caridad & Ríos, José & Torres, Ferran. (2015). Nuevos diseños en investigación clínica. Desafíos y oportunidades. *Luces y Sombras en la Investigación Clínica*. 241-268.

CAPÍTULO 16. ESTUDIOS OBSERVACIONALES: ORGANIZACIÓN Y LOGÍSTICA

Gina Lladó Jordan. Doctora en biomedicina y ciencias de la salud. Profesora de metodología de investigación, evidencia científica y epidemiología. Monitorea del estudio observacional MIRCAST en IDIVAL

Daniel García López. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Unidad del Dolor. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Lucía Lavín Alconero. Doctora en Biología. IDIVAL- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

1. ¿QUÉ SON LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES?

Los Estudios Observacionales (EO) presentan un diseño y objetivo que, como su propio nombre indica, está dirigido a la observación. Por consiguiente, son estudios no intervencionistas centrados en el registro de los datos, los fenómenos o los eventos que acontecen sin realizar ningún tipo de intervención o modificación y recopilando dichos datos de la forma en la que se encuentran presentes en la población de estudio.

Este tipo de estudios son de gran utilidad en el ámbito de la epidemiología y la prevención. También son útiles para el conocimiento de la historia natural de una enfermedad, o para el estudio de aspectos que no pueden ser evaluados mediante estudios intervencionistas o experimentales (por ejemplo, por aspectos éticos). Claros ejemplos con limitaciones éticas serían el estudio de exposiciones a tóxicos como el tabaco, el estudio de la evolución de una enfermedad en personas que no son tratadas, o el estudio de la exposición a fármacos en mujeres embarazadas. Finalmente destacar que, los EO, también son comúnmente utilizados para complementar los datos o los resultados conseguidos gracias a estudios experimentales o intervencionistas y para estudios de comparación entre centros que presentan distinta práctica clínica habitual.

Pese a lo anteriormente expuesto, los EO también presentan limitaciones. Entre estas limitaciones pueden destacarse: la presencia de subjetividad en la persona o profesional que reporta los datos; errores de medición; sesgos en la selección de sujetos participantes; sesgo en la evaluación; experiencia limitada por parte del investigador o grupo investigador y la presencia de variables confusoras o modificadoras de efecto no controladas. Todas estas limitaciones podrían traducirse en variaciones en los resultados procedentes del EO.

2. DISEÑO Y TIPOS DE EO

Pese a que todos los EO, como se ha indicado, se centran en la observación, no todos presentan el mismo diseño ni las mismas características. Así, para diseñar correctamente un EO, y utilizar el tipo que mejor se ajuste a las necesidades del investigador y de la investigación, se deberán tener en cuenta aspectos como el objetivo del estudio, la información de la que se dispone, los recursos disponibles, la factibilidad, los costes, los aspectos éticos y el tamaño de muestra necesario, entre otros.

Teniendo en cuenta lo mencionado, el siguiente paso será definir cómo serán las mediciones (únicas o repetidas en el tiempo), los datos (procedentes del pasado o del futuro), el tipo de estudio (si se pretende realizar una descripción o un análisis o comparación), si el estudio se realizará en un único centro o en más de uno y si, en caso de realizarse en más de uno si se realizará a nivel nacional o internacional.

2.1. Tipos de EO según la finalidad del estudio

Según la finalidad del estudio, los EO pueden ser de carácter descriptivo o analítico. Así, se consideran como estudios descriptivos aquellos que se centran en la descripción de eventos: como la distribución de un fenómeno o la medición de la presencia del evento o del número de eventos, sin buscar una comparación o relación. Son ejemplos de EO descriptivos los estudios de incidencia, de prevalencia, de evaluación de riesgos o de encuestas poblacionales.

Por lo contrario, los estudios analíticos pretenden realizar comparaciones y evaluaciones intentando estudiar causas y efectos. Cabe destacar que los EO analíticos requieren un diseño cuidadoso, o más cuidadoso los descriptivos, en referencia al control de sesgos o variables de confusión, ya que, de no contemplarse de forma inicial, estos sesgos o variables podrían modificar las relaciones causales e incluso invalidar los resultados del estudio.

2.2. Tipos de EO según su secuencia temporal

Según la secuencia temporal del estudio, las mediciones y los datos, los EO serán transversales o longitudinales. Así, se contemplan como estudios transversales aquellos que son realizados en un momento concreto y de forma única.

Por otro lado, los estudios longitudinales son aquellos en los que las mediciones son realizadas a lo largo del tiempo y los sujetos cuentan con un seguimiento estableciéndose una secuencia temporal. Se puede considerar que, en general, los estudios analíticos son longitudinales puesto que de lo contrario no suele ser posible estudiar causas y efectos.

2.3. Tipos de EO según la cronología de los eventos estudiados

En función del planteamiento de la dirección del tiempo y de la cronología que presenten los datos manejados, se pueden distinguir EO prospectivos o EO retrospectivos.

Se considera que un estudio es prospectivo cuando el inicio del estudio es anterior a los hechos o eventos estudiados y, por consiguiente, los datos son progresivos y recogidos a medida que suceden (del presente al futuro).

Por el contrario, el estudio es retrospectivo cuando los datos son regresivos en el tiempo teniendo en cuenta la fecha en la que es iniciado el estudio (del presente al pasado). Por consiguiente, el inicio del estudio es posterior a los hechos y se analiza un fenómeno acontecido con anterioridad. En esos casos los datos suelen ser recogidos de registros como la historia clínica.

2.4. Tipos de EO según las instituciones participantes

Dependiendo del tamaño muestral necesario (número de sujetos necesarios) o del tipo de evento, técnica o tipo de paciente que pretenda ser estudiado, podrá ser de interés realizar estudios de carácter multicéntrico. En ese sentido, son estudios multicéntricos aquellos en los que hay más de un centro participante y, por lo tanto, los sujetos del estudio pertenecen a distintas instituciones u hospitales.

Por otro lado, dentro de los estudios multicéntricos, se distinguirán los estudios multicéntricos nacionales (cuando la totalidad de los centros formen parte del mismo país), o multicéntricos internacionales cuando los centros participantes se encuentren en distintos países.

3. ESTUDIOS OBSERVACIONALES MÁS REPRESENTATIVOS

Bajo la categoría de EO se agrupan múltiples tipos como el reporte de casos o las series de casos, los estudios trasversales (o de corte transversal), los estudios poblacionales, correlacionales y ecológicos, los estudios de pruebas diagnósticas, los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes.

En los siguientes puntos, se describen los EO más representativos sin desarrollarse los estudios de pruebas diagnósticas ni los estudios poblacionales, correlacionales y ecológicos por no ser tan comunes en la investigación clínica *per se*.

3.1. Reporte y serie de casos

Los reportes de uno o más casos y las series de casos se centran en describir de forma detallada casos clínicos específicos. Cuando el número de casos es igual o inferior a 10 casos se contempla bajo la etiqueta de reporte, por el contrario, si el número de casos descritos es superior a 10 se considera una serie de casos. Este tipo de EO no presentan ningún tipo de comparación ya que, como se ha indicado, se centran en la descripción detallada de esos casos en sí mismos.

3.2. Estudios transversales

Como se ha descrito en el punto anterior, los estudios transversales o de corte transversal se caracterizan por presentar mediciones realizadas en una sola ocasión, sin presentar seguimiento. Estos estudios pretenden estudiar, en un momento concreto, un evento de interés sin poder determinar el desarrollo de ese evento.

Los estudios de prevalencia son un ejemplo de EO de corte transversal pese a que suelen contemplarse y catalogarse como estudios separados. Se entiende como prevalencia a la proporción de sujetos de una población concreta que, en un momento determinado, presenta determinado evento, característica o enfermedad.

3.3. Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles se caracterizan por presentar una recopilación de datos generados en el pasado, por consiguiente, son estudios de carácter retrospectivo.

Este tipo de EO se centran en la comparación de un grupo de sujetos enfermos (casos) con otro grupo de sujetos con las mismas características pero sanos (controles). El objetivo de este tipo de EO es la determinación de la frecuencia de aparición de una variable concreta en un grupo respecto al otro. Por consiguiente, son estudios analíticos en los que se compara la exposición de los grupos a uno o más factores o eventos de interés en relación al desarrollo o no de la enfermedad o en relación a un efecto estudiado. Así, en los EO de casos y controles se estudia si la frecuencia del factor o factores de riesgo entre los casos (enfermos) es superior a la presente en los controles (no enfermos).

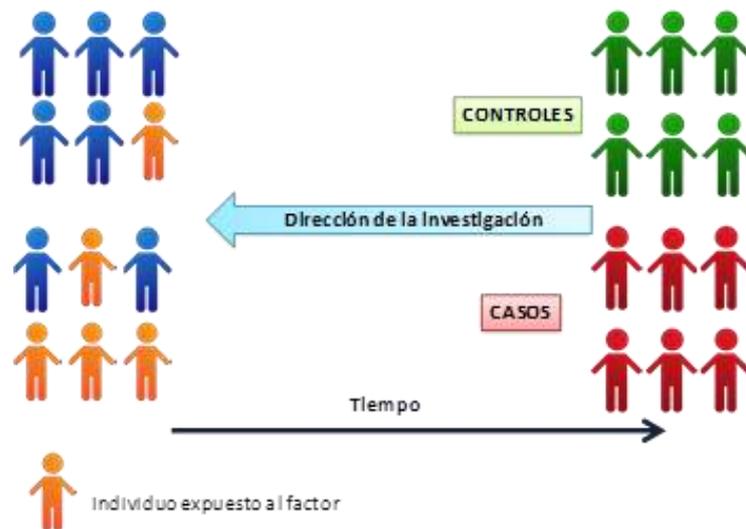


Figura 1. Esquema del diseño de un estudio de casos y controles. Fuente: Universidad Isabel I. (2020). Unidad Didáctica 3: Calidad y solidez de los tipos de estudios. Material no publicado.

3.4. Estudios de cohortes

Una cohorte es un grupo de pacientes o sujetos de estudio que es seguido a lo largo del tiempo con el fin de observar la aparición de un evento concreto o un resultado específico. Los estudios de cohortes, por lo tanto, son estudios longitudinales en los que el investigador compara diversos grupos con el fin de conocer factores de riesgo o variables asociadas al resultado o evento de interés.

Las cohortes no siempre se definirán en base a expuestos o no expuestos, también pueden construirse en base a técnicas que quieran ser comparadas siempre que estas no requieran de intervención por el investigador y, por lo tanto, sean realizadas bajo práctica clínica habitual.

Por otro lado, las cohortes pueden ser simples o dobles y retrospectivas o prospectivas. También existen los estudios de cohorte bidireccionales. Estos son aquellos en los que los datos se recolectan tanto de forma prospectiva como retrospectiva. Suelen estar indicados en aquellos casos en los que la exposición pueda tener efectos a corto y largo plazo (por ejemplo, exposiciones ambientales).

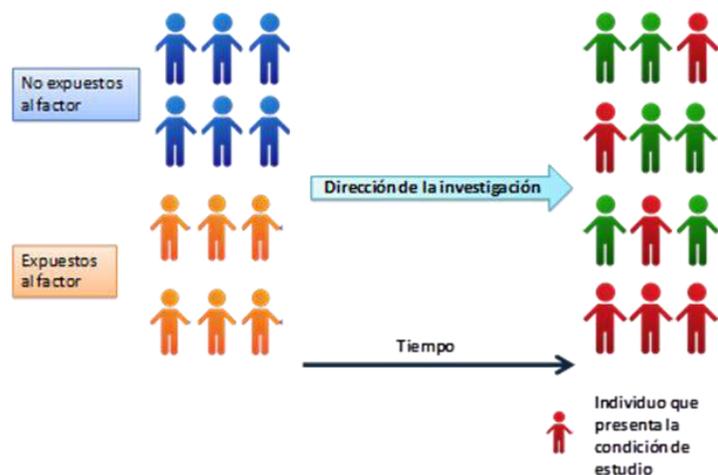


Figura 2. Esquema del diseño de un estudio de cohortes prospectivo. Fuente: Universidad Isabel I. (2020). Unidad Didáctica 3: Calidad y solidez de los tipos de estudios. Material no publicado.

A continuación (tabla 1) se indican las características básicas en cuanto a objetivo, orientación, tiempo y grupo, de los principales tipos de EO descritos. Como se observa no incluyen intervención.

Tabla 1. Características según tipo de estudio observacional.

CARACTERÍSTICAS SEGÚN TIPO DE ESTUDIO					
TIPOS DE ESTUDIO	DE	OBJETIVO	ORIENTACIÓN	TIEMPO	GRUPO CONTROL
Prevalencia		Descriptivos	Transversales	****	No aplica
			Longitudinales	Retrospectivos	
Incidencia		Descriptivos	Longitudinales	Prospectivos	No aplica
Transversales		Analíticos	Transversales	****	No se considera control
Casos y controles		Analíticos	Longitudinales	Retrospectivos	Sanos
Cohortes		Analíticos	Longitudinales	Retrospectivos o Prospectivos	No expuestos / Distinta práctica

Nota: elaboración propia

4. ORGANIZACIÓN Y LOGÍSTICA EN LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

La organización y logística de los estudios observacionales dependerá siempre de las características propias del estudio. De este modo se vinculará directamente al número de instituciones participantes, carácter nacional o internacional, el tamaño muestral, la forma de recogida y gestión de los datos y la secuencia temporal y cronológica del estudio. Por otro lado, otro aspecto que se verá claramente influenciado por las características del EO es la

monitorización o control de los datos, pudiendo tratarse de una monitorización o supervisión presencial o remota.

Pese a que los EO puedan ser más o menos exigentes en su logística, en función del alcance o magnitud de los mismos, todos ellos presentan como trámite común la obtención de aprobación por parte del comité de ética pertinente. Así, todos los EO en el ámbito clínico deberán ser evaluados por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) que aplique según su región o centro. Que no exista intervención directa por parte del investigador no exime de este procedimiento a este tipo de estudios.

Cabe destacar también que, incluso los estudios observacionales de carácter retrospectivo, deben contar con dicha aprobación y con un consentimiento informado en el que los sujetos participantes en el estudio consientan y autoricen el uso de sus datos para el desarrollo de la investigación.

Por último, cabe destacar que los EO también presentan obligatoriedad en la publicación de resultados. Incluso los estudios sin ánimo de lucro llevados a cabo sin financiación o por investigadores externos a la industria (por ejemplo, personal asistencial/investigador del sistema público de salud) también presentan dicha obligatoriedad.

4.1. Figuras principales en grandes estudios vinculados a la investigación clínica

Las figuras principales son el promotor, el monitor, el equipo de investigación del centro y los sujetos participantes en el estudio.

4.1.1. El promotor

El promotor se define como la institución, organización o persona responsable del inicio, gestión y/o financiación del estudio. A su vez presenta otras obligaciones como aquellas vinculadas al mantenimiento y control de la calidad de los procedimientos, al conocimiento y control del protocolo, a la selección de los investigadores valorando su experiencia y cualificación y a la selección de los centros según la idoneidad de sus características. Junto con el apoyo de otras figuras del EO, esta figura interviene en la obtención de la aprobación por parte del CEIm.

4.1.2. El monitor

El monitor del EO, es un profesional que es designado por el promotor, así ciertas tareas del promotor son compartidas o delegadas a esta figura. Este profesional, con estudios superiores en ciencias de la salud, es el encargado de la supervisión y control del inicio y desarrollo del EO en todos los centros participantes. Así, sus obligaciones se centran en el control del cumplimiento del protocolo, la revisión de la calidad de los datos recogidos (datos correctos y completos) y la supervisión de las actividades realizadas dentro del estudio. También suele cumplir la función de figura de referencia para dudas de la propia investigación siempre que no sean dudas clínicas específicas que deban ser respondidas por el investigador principal del proyecto.

4.1.3. El equipo de investigación del centro

El equipo de investigación de cada centro participante suele estar formado por el investigador principal del centro que es el responsable de la realización del EO en el centro y el responsable clínico del estudio en ese centro; los sub-investigadores que también se vinculan al proyecto en el ámbito clínico realizando las tareas específicas del proyecto en ese campo; el equipo de enfermería de investigación que realiza, si es necesario, tareas asistenciales como la administración de fármacos, toma de constantes, extracción de muestras y cumplimentación de cuestionarios entre otros; el coordinador del estudio o *study coordinator* que es el responsable de la correcta realización del estudio en el centro, pero sin responsabilidad clínica sobre él, realizando tareas como la planificación de las visitas y actividades según protocolo y actuando como persona de referencia para las dudas vinculadas a este; y, finalmente, el *data entry* que es la persona encargada de introducir los datos en cuaderno de recogida de datos pertinente.

Cabe destacar que, dependiendo del estudio, las tareas del coordinador o del *data entry* pueden ser realizadas por otros miembros del equipo como el investigador principal, los sub-investigadores o el equipo de enfermería de investigación.

Por otro lado, en otros casos, los equipos de investigación pueden no contar con personal de enfermería de investigación por lo que, en caso de administración de fármacos, éstos serían administrados por el personal asistencial del centro pues se trataría de una práctica clínica habitual.

4.1.4. Los sujetos participantes del estudio

Finalmente, la última figura principal son los sujetos participantes en el estudio. Éstos son todos los pacientes que forman parte del estudio y que previamente deben haber dado su conformidad para la participación en el mismo. En caso de no conformidad los datos no podrían ser utilizados para ese fin.

4.2. Organización y logística previa al inicio del estudio

Las tareas principales de organización y logística antes de iniciar el estudio son realizadas fundamentalmente por el promotor, investigador principal y monitor.

En primer lugar, el investigador principal, junto con el apoyo de otros profesionales, realiza la redacción y preparación del protocolo del estudio. A su vez, también es requerida la preparación de documentación necesaria para el desarrollo del mismo como son las hojas de información al paciente y consentimiento informado y el cuaderno de recogida de datos (CRD), entre otros.

Toda la documentación preparada será evaluada posteriormente por el CEIm pertinente para conseguir la aprobación del estudio.

4.3. Organización y logística antes de iniciar el estudio en centros participantes

Una vez el estudio cuenta con la aprobación del CEIm y puede ser iniciado debe darse a conocer a los posibles centros potenciales. Estos centros, si están interesados, deberán ser

previamente seleccionados teniendo en cuenta la experiencia del investigador principal y del equipo investigador, pero también deberán tenerse en consideración las propias características del centro.

Cuando los centros ya han sido seleccionados, el monitor iniciará las gestiones administrativas con el fin de conseguir la aprobación del CEIm que aplique a cada uno de los centros y negociar el contrato o los documentos de conformidad con cada uno de ellos, consiguiendo a su vez las firmas originales de todas las partes involucradas.

Una vez finalizada toda la parte documental, se realizará una reunión informativa llamada visita de inicio. En ella se explicará, a los equipos de investigación del centro, el protocolo, las visitas a realizar, las tareas necesarias y el funcionamiento del CRD, entre otros aspectos importantes y propios del estudio. A su vez, en esa misma reunión, se recordarán las obligaciones y responsabilidades de cada una de las figuras.

Después de la visita de inicio el centro podrá ser abierto y podrá iniciar su participación en el estudio.

4.4. Organización y logística una vez los centros están abiertos y el EO iniciado

Una vez los centros han iniciado su participación en el estudio, la logística irá de la mano de la supervisión. Esta supervisión será realizada fundamentalmente por parte del monitor quien se encargará de asegurar el cumplimiento del protocolo y la correcta realización del estudio en cada uno de los centros participantes.

A su vez, el monitor revisará cada uno de los datos introducidos en el CRD supervisando que sean correctos para garantizar la calidad de los mismos. Si hay datos mal introducidos o no introducidos (*missing*) el monitor lo comunicará al centro para subsanar la incidencia.

Si una vez iniciado el estudio, se realiza alguna modificación en el protocolo, este deberá ser aprobado nuevamente por el CEIm y el monitor deberá comunicar dichas modificaciones al equipo de investigación del centro.

Además de las tareas vinculadas a los centros participantes, el monitor también deberá remitir al promotor informes periódicos con los datos relativos a la monitorización del centro (supervisión del centro) y de los datos aportados por el mismo. Según la organización del equipo principal del proyecto dicha figura también puede encargarse de coordinar las reuniones del equipo, o aportar datos e informes generales del desarrollo del estudio (por ejemplo datos vinculados al reclutamiento).

En caso de auditorías el monitor, de nuevo, será una figura esencial. Este puede acompañar a los auditores en sus visitas a los centros con el fin de conocer de cerca los errores o desviaciones cometidas.

El monitor también jugará un papel importante en las visitas de cierre. La visita de cierre implican, como su nombre indica, la finalización del estudio en ese centro. Esa finalización puede deberse a varios motivos: finalización global del estudio; incumplimiento del protocolo o de las buenas prácticas clínicas; bajo reclutamiento o petición del investigador.

Además de la figura del monitor, en esta visita también estará el investigador principal y el equipo colaborador. Dicha visita será realizada tras la última evaluación del último de los pacientes, una vez se hayan introducido todos los datos y subsanado todos los errores relativos a los mismos. Tras la visita se notificará al CEIm la finalización del estudio implicado.

Paralelamente a las tareas de organización y supervisión ya explicadas y a las tareas de gestión económica del estudio, el equipo de investigación puede estar interesado y, en algunos casos obligado, a dar visibilidad a su proyecto. Esa visibilidad puede darse mediante la organización de ponencias y charlas, exposiciones en congresos, envío de *newsletters* y reuniones con los investigadores de los centros (*investigator meetings*), entre otros. Estas actividades no solo darán visibilidad al proyecto, sino que también serán utilizadas para motivar e informar a los centros participantes y, a su vez, captar nuevos centros si fuese necesario.

Bibliografía

- Carlson, M. y Sean, M. (2009). Study Design, Precision, and Validity in Observational Studies. *J Palliat Med.* 12(1), 77-82.
- Hoffmann, F., Eggers, D., Pieper, D., Zeeb, H. y Allers, K. (2020). An observational study found large methodological heterogeneity in systematic reviews addressing prevalence and cumulative incidence. *J Clin Epidemiol.* 119, 92-99.
- Jamshed, S. (2014). Qualitative research method-interviewing and observation. *J Basic Clin Pharm.* 5(4), 87-8.
- Lladó Jordan, G. (2019). *Introducción a la metodología de investigación biosanitaria. Pautas básicas para la elaboración del TFG, TFM y memorias de prácticas.* Jaén: Alcalá Grupo Editorial.
- Manterola, C. y Otzen, T. (2014). Estudios Observacionales: Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Int. J. Morphol.* 32(2), 634-645.
- Sessler, D.I. y Imrey, P.B. (2015). Clinical Research Methodology 2. Observational Clinical Research. *Anesth Analg.* 121(4), 1043-1051.
- Song, J.W. y Chung, KC. (2010). Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg.* 126(6), 2234-42.
- Universidad Isabel I. (2020). *Unidad Didáctica 3: Calidad y solidez de los tipos de estudios.* Material no publicado.
- Veiga de Cabo, J., Fuente Díez, E. y Zimmermann Verdejo, M. (2008). Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Med. segur. trab.* 54(210), 81-88.

CAPÍTULO 17. ESTUDIOS OBSERVACIONALES INTERNACIONALES. SUS CLAVES.

Marcos Gómez Ruiz. CBC (Hi) FEBS. Adjunto, Unidad de Cirugía Colorrectal, Servicio de Cirugía General. Director de Programas de Cirugía Robótica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Director del Grupo de Innovación Quirúrgica, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, IDIVAL

1. INTRODUCCIÓN

Los estudios observacionales son frecuentemente utilizados en la práctica investigadora habitual en muchas disciplinas biomédicas dado el buen balance entre sus ventajas y limitaciones. Definimos estos estudios y se introducen algunos de los aspectos básicos de su desarrollo en otro capítulo de este mismo libro.

Como principales ventajas presentan la ausencia de intervención, lo que hace que frecuentemente encuentren menos dificultades para ser llevados a cabo y el menor nivel de complejidad logística respecto a otros estudios, como por ejemplo los ensayos clínicos. Este tipo de estudios pueden ser de gran ayuda en la exploración inicial de un tema o ámbito de investigación y ser el origen de futuros ensayos clínicos. Los estudios observacionales se caracterizan por ser menos demandantes desde el punto de vista de recursos humanos o económicos. La realización de estudios observacionales con medicamentos de uso humano en España ha sido regulada recientemente por el Real Decreto 957/2020 del 3 de Noviembre, lo cual ayuda en establecer el marco y requisitos para llevar a cabo estos estudios. Los requisitos para llevarlos a cabo son siempre menos exigentes que en el caso de los Ensayos Clínicos [1].

Las características enumeradas previamente hace que sean estudios muy interesantes a la hora de explorar y comparar los resultados de distintas opciones terapéuticas aceptadas en la práctica diaria o cuando hay consideraciones éticas que limitan la posibilidad de estudiar una intervención determinada (un ejemplo típico es el del estudio del efecto de determinados fármacos en embarazadas).

A pesar de todas estas ventajas, los estudios observacionales no están carentes de desventajas y limitaciones. Quizá las más importantes sean las relacionadas con los sesgos de selección y evaluación o errores en la medición o registro de datos. Debido a su menor complejidad logística, algunos de estos estudios están realizados por grupos de investigadores con escaso soporte por parte de un equipo con experiencia o medios para realizar por ejemplo una monitorización de calidad, lo que de los resultados obtenidos de una calidad menor a la de los ensayos clínicos.

El caso de los estudios observacionales internacionales (EOI) es especialmente interesante, ya que en muchos casos permiten acceder a una población diana más grande y variada pudiendo reducir potencialmente el sesgo de selección. Además, permiten en algunos casos explorar distintas intervenciones objeto de estudio realizadas como práctica diaria en distintos países. En algunos países puede no ser habitual determinada práctica o intervención, mientras que en otros sí. Investigadores de diferentes países pueden estar incómodos a la hora de aleatorizar determinadas intervenciones si no están acostumbrados a realizar las mismas, siendo esta situación un buen escenario para los estudios observacionales internacionales.

Desde el punto de vista científico y de viabilidad de un EOI, es importante evaluar antes de lanzar el proyecto que la metodología elegida es la adecuada. En ocasiones puede ser tentador plantear una metodología observacional, pero sus sesgos o limitaciones pueden no ser las ideales. Debemos de asegurarnos que con el EOI vamos a poder responder las preguntas o hipótesis que planteamos y que no existe una alternativa mejor. En determinados contextos, realizar un ensayo clínico aleatorizado puede ser la mejor opción tanto desde un punto de vista de calidad de los resultados obtenidos como desde el punto de vista ético.

2. METODOLOGÍA Y EQUIPO

Variables a estudiar y hoja de recogida de datos

Una vez decidido que el tipo de estudio a realizar para responder nuestra pregunta o hipótesis va a ser un EOI, es importante determinar el conjunto de variables a estudiar. La viabilidad del estudio respecto al número de investigadores interesados en participar o respecto a la probabilidad de que estos incluyan todos los datos necesarios para el posterior análisis, estará muy influenciado en el número de variables a completar. Disponer de una hoja de recogida de datos electrónica (en inglés electronic Case Report Form o eCRF) en formato RedCap (<https://www.project-redcap.org>) u OpenClinica (<https://www.castoredc.com/open-clinica/alternative>) por ejemplo, también será de gran ayuda. Hay que considerar que en un EOI los investigadores van a participar desde distintos países y que el formato papel en las hojas de recogida de datos (CRF) puede aumentar las probabilidades de que falten datos o no lleguen la información al coordinador del estudio.

Equipo de trabajo

Otro aspecto importante es disponer de un equipo de trabajo a medida de las necesidades del estudio. Monitorizar la recogida de datos, revisando que la información es incorporada en el eCRF y que no hay errores en la entrada de datos, es vital en los estudios de investigación. Una opción eficiente en los EOI puede ser una combinación de monitorización remota, con un monitor o asistente de investigación clínica (en inglés Clinical Research Associate o CRA) que revisa los datos introducidos en el eCRF, y una monitorización presencial de un subconjunto o muestra pequeña de los datos. Con el fin de poder realizar esta monitorización de forma eficaz, es de gran utilidad que los CRA hablen o se manejen en la mayor cantidad de idiomas posibles. Aunque en muchas ocasiones, los investigadores que participen en el estudio pueden encontrarse cómodos hablando inglés, en algunos países resulta difícil mover adelante EOI sin hablar el idioma local o conocer los diferentes reglamentos que se aplican en distintos países [2]. Este hecho se da frecuentemente en Francia o Alemania.

Dependiendo del tamaño del EOI (pacientes a reclutar, investigadores o centros participantes...) el Investigador Principal del estudio deberá considerar o bien contar con un Estadístico a tiempo completo o apoyarse en un Estadístico con el cual colabore y que defina tanto el plan de análisis de datos como metodologías que ayuden a reducir los sesgos asociados a los estudios observacionales [3].

Rutinas de trabajo

Establecer reuniones frecuentes del equipo investigador es otro elemento clave para el desarrollo del estudio. Dado el carácter internacional y la dispersión del origen de los datos que vamos a recoger en un EOI, el orden y la sistemática ayudan más si cabe en este caso a

mover el estudio adelante sin grandes sorpresas. Tener un plan de monitorización pre establecido al igual que se realiza en los ensayos clínicos aleatorizados puede ser especialmente útil en los EOI en los que participan muchos investigadores.

El Investigador Principal (IP) deberá establecer junto con los monitores o CRA rutinas de trabajo con las cuales se asegure poder compartir la información necesaria para que el equipo sepa como evoluciona el estudio, así como para que se puedan tomar las acciones necesarias para reconducir desviaciones del estudio respecto al plan inicial. Tenemos que recordar que los EOI pueden durar varios años y que la duración del estudio y el éxito de este, dependerán en gran medida de que se cumplan de la forma más ajustada posible los plazos definidos en el plan de trabajo.

En algunos casos la distribución de la variable a estudio puede no estar totalmente definida en la literatura, lo cual hace que el cálculo muestral sea complejo inicialmente. Por este y otros motivos, puede ser de gran interés programar junto con el equipo estadístico un análisis intermedio de los datos.

2.1. Red de investigadores. Sociedades científicas.

Grupo coordinador del estudio

Uno de los pilares de un estudio observacional es el grupo coordinador (o Steering Committee) del mismo. Se entiende por este grupo al conjunto de personas compuesto por el investigador principal del estudio y por otros investigadores o componentes del equipo de trabajo. Entre sus funciones fundamentales están la de definir o revisar el diseño del estudio, los objetivos del mismo, la metodología, las rutinas de trabajo o el plan de análisis estadístico.

En un EOI, lo ideal es que dentro del grupo coordinador haya investigadores de los distintos países que participan en el estudio, siendo estos a ser posibles los coordinadores nacionales del estudio con las funciones que se definen a continuación.

Coordinadores nacionales

En muchos casos, el investigador principal del EOI carecerá del conocimiento de un número suficiente de investigadores o centros potenciales que puedan reclutar sujetos y mover el estudio de una forma eficiente.

Los coordinadores nacionales del estudio tienen gran peso en un EOI. Además de su potencial participación en el diseño del estudio como parte del grupo coordinador del mismo, tienen como función principal la de identificar en su nación centros/investigadores que puedan estar interesados en participar en el estudio y que sean interesantes para el estudio dada su actividad o reconocido prestigio. En muchos casos conocerán personalmente a estos investigadores y podrán aportar cierto aval a los centros participantes.

Sociedades científicas internacionales

El papel de una Sociedad Científica Internacional en un EOI puede ser muy diverso y en todo caso muy beneficioso para el estudio, así como para la Sociedad Científica.

La participación de una Sociedad Científica en un EOI puede representar para la misma una oportunidad para ofrecer a sus socios respuestas a preguntas sin respuesta en el momento actual o proyectos de investigación en los que participar. Muchas Sociedades tienen un

Comité de Investigación con experiencia en la realización de estudios que puede revisar la metodología del mismo y en caso de que se considere oportuno avalar el mismo.

Para un EOI, estar apoyado por una Sociedad Científica Internacional o tener el aval de la misma, puede aportar una evaluación externa del diseño y metodología del estudio, aumentando la calidad científica del mismo o el respaldo del mismo. En fases más avanzadas del proyecto, la Sociedad Científica puede auditar la calidad de los datos recogidos, uno de los puntos débiles de los EOI, reforzando la calidad de los mismos mediante este audit externo. Por otra parte, utilizar las vías de comunicación de la Sociedad Científica puede permitir dar una mayor difusión del estudio en fases iniciales ayudando a llegar a mayor número de investigadores potenciales.

Por último, muchas Sociedades Científicas están vinculadas con o tienen una Revista Científica como órgano de revisión y difusión de la producción científica de los trabajos producidos desde la misma Sociedad.

2.2. Financiación

Dilema – Financiación del proyecto y relación con la industria.

Una de las claves del éxito de un EOI es que disponga de los recursos necesarios para poder llevarlo a cabo. Un escenario frecuente es que, aunque sea el sponsor el que dirija y controle el estudio en última instancia, el EOI esté financiado por una fuente externa al sponsor de estudio. Esto permite en general dar una independencia razonable al equipo investigador que a su vez tiene a su disposición los recursos necesarios para completar el EOI. Para que esta situación se dé de una forma eficiente, es imprescindible que existan intereses comunes en el campo de la investigación por parte del sponsor y del financiador, que en la mayoría de los casos será un socio industrial. No hemos de olvidar que esto a su vez puede levantar dudas razonables en torno a la influencia de ese socio industrial en los resultados del estudio, y que es importante resolver contractualmente la relación entre el sponsor y el socio industrial, limitando la capacidad de este al acceso de los datos o del progreso de la investigación desde el punto de vista científico.

Es probable que el escenario más conveniente y a la vez realista para evitar este tipo de dudas razonables respecto a la interacción industria-investigadores-sponsor sea aquel en el que el estudio no depende exclusivamente de una financiación de un socio industrial y se pueden obtener fondos de procedencia mixta público-privada.

Bibliografía

1. Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-14960>
2. de Lange, D. W., Guidet, B., Andersen, F. H., Artigas, A., Bertolini, G., Moreno, R., Christensen, S., Cecconi, M., Agvald-Ohman, C., Gradisek, P., Jung, C., Marsh, B. J., Oeyen, S., Bollen Pinto, B., Szczeklik, W., Watson, X., Zafeiridis, T., & Flaatten, H. (2019). Huge variation in obtaining ethical permission for a non-interventional observational study in Europe. *BMC medical ethics*, 20(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0373-y>

3. Hiemstra, B., Keus, F., Wetterslev, J., Gluud, C., & van der Horst, I. (2019). DEBATE-statistical analysis plans for observational studies. *BMC medical research methodology*, 19(1), 233. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0879-5>

CAPÍTULO 18. BIOMARCADORES Y ENSAYOS CLÍNICOS

Marcos López Hoyos. Jefe de Servicio Inmunología. Profesor Titular Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Director Científico de IDIVAL Santander

El término biomarcador se refiere habitualmente a un parámetro biológico que puede medirse o cuantificarse con precisión y de forma reproducible. En realidad, son muy diferentes e incluyen desde parámetros fisiológicos, como por ejemplo la tensión arterial, hasta marcadores bioquímicos y moleculares, histológicos y/o de imagen. Actualmente, el empleo de biomarcadores es masivo en el diagnóstico de las enfermedades, para asegurarse de la seguridad de los tratamientos y para guiar las decisiones clínicas. El papel de los biomarcadores en el diagnóstico de enfermedades es claro y, por ejemplo, un estudio alemán describió como 187 de 584 diagnósticos clínicos podían confirmarse únicamente con biomarcadores de diagnóstico *in vitro*. Además, guían 2/3 de las decisiones clínicas aproximadamente. Evidentemente también es conocido como un biomarcador puede detectar fases precoces de la enfermedad que justifican intervenciones eficientes en lugar de emplear tratamientos en estadios avanzados que precisan un mayor consumo de recursos e implican un peor pronóstico. Es decir tienen una función de predicción. El uso de biomarcadores o diagnóstico *in vitro* supone un porcentaje mínimo (<5%) en el contexto del gasto sanitario actual, aunque los facultativos prescriptores /o implicados en ensayos clínicos suelen sobreestimar el coste de las pruebas *in vitro* respecto a otros.

1. BIOMARCADORES

Existe un consenso generalizado de que un único biomarcador no resultará suficiente sino que se precisa un conjunto o perfil de ellos, muchas veces muy variados y con distintas propiedades y comportamientos. Ello supone una complejidad técnica combinada con un conjunto de protocolos diferentes, que en muchos casos precisa de complejos datos con programas de análisis específicos, lo que hace poco práctica su implementación clínica. El biomarcador ideal debe cumplir una serie de características: ser no o mínimamente invasivo, obtención del resultado en un tiempo razonable que permita ajustar el tratamiento que monitoricemos, no complejo, fiable, preciso y coste-efectivo. Idealmente, debe ser robusto y capaz de ser estandarizado entre laboratorios. Por supuesto, debe garantizar que las tendencias observadas con el biomarcador no sean debidas a artefactos analíticos sino a la evolución clínica o respuesta al fármaco.

Los biomarcadores que se plantean en la actualidad para la denominada medicina personalizada superan en complejidad pero también son más explicativos que los biomarcadores clásicos de una rutina de bioquímica (creatinina, bilirrubina, troponina, etc.) del proceso biológico subyacente. Suelen ser muy pocos y hay muy pocos métodos comerciales que habitualmente requieren distintos aparatos y reactivos muy caros (por ej., Tau y p-Tau o 1-40 beta-amiloide y 1-42 beta-amiloide). Suelen ser procedimientos

técnicamente complejos que precisan experiencia, laboriosos y de difícil automatización. La validación analítica de estos métodos es relativamente factible. Sin embargo, es más complejo conseguir la validación por las agencias reguladoras como se verá más adelante (FDA y EMA) y organismos de acreditación (*International Organization for Standardization, ISO; Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI; etc.*). La validación de cualquier biomarcador incluyen numerosos aspectos: matriz biológica; obtención, manejo y almacenamiento; la selección de la técnica y protocolo más apropiado, capaz de ser estandarizada y la capacidad en el mejor de los casos de obtener material de referencia y calibradores que permita realizar controles de calidad externos (*External Proficiency Testing*); y fase post-analítica que incluye, entre otros, los puntos de corte en función del objetivo clínico. Las nuevas herramientas de análisis de datos, incluyendo big data e inteligencia artificial permitirán una medicina personalizada con el empleo de estos biomarcadores.

Un biomarcador puede guiar en las decisiones clínicas al proveer de información acerca de la gravedad clínica, los efectos positivos pero también adversos del tratamiento. Sin embargo, a partir de los inicios de la presente década y, especialmente en los últimos 5 años, los biomarcadores han adquirido un papel relevante en el desarrollo de fármacos y en los procesos de aprobación por las agencias reguladoras (**Figura 1**). El desarrollo del biomarcador candidato puede ayudar a comprender mejor el mecanismo de acción del fármaco, seleccionar los pacientes adecuados candidatos para un ensayo clínico, monitorizar y predecir el desarrollo de toxicidad y guiar a las agencias reguladoras como la FDA (*Food Drug and Administration*) o la EMA (*European Medicine Agency*), y también ayudar en las decisiones de desarrollo de ciertos fármacos o, como se ha comprobado durante la pandemia COVID-19, de vacunas. Más importante aún, los biomarcadores pueden facilitar un desarrollo de paradigmas y guías clínicas más adaptadas, de modo que el diseño de las fases clínicas tradicionales de fase I a III pueden ver reducida su importancia. Y en consecuencia, las estrategias reguladoras también deberían adaptarse, de modo que se gane en un modelo más sostenible que mejore la efectividad y seguridad del fármaco y reduzca los costes de desarrollo y acelere los procesos de aprobación. Los biomarcadores pueden ser unas herramientas de gran ayuda en el campo de la Economía de la Salud.

El cambio de estrategia del uso de biomarcadores en este contexto queda manifiesto en el establecimiento del BEST (*Biomarkers, EndpointS and other Tools, BEST*) Resource por la FDA en 2016 (**Tabla 1**). Para este organismo, un biomarcador no sólo es un modo de determinar cuanto una persona siente, funciona o vive, sino que es una categoría de medida para evaluación de evolución clínica (COA, *Clinical Outcome Assessment*). El principal problema actual es definir ese biomarcador que identifique apropiadamente los COA. Por ello, se emplean los marcadores subrogados que son una medida de laboratorio o un signo clínico que en los ensayos clínicos refleja un objetivo primario clínico y que se espera que prediga el efecto del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de biomarcadores conocidos no han mostrado una relación directa del nivel del biomarcador con la evolución clínica. Además, el empleo de estos marcadores al ensayo clínico o incluso a la comercialización adquieren en demasiadas ocasiones un papel secundario por la complejidad que implica incorporarlos.

2. MEDICINA PERSONALIZADA Y LA LLEGADA DE LAS PRUEBAS DE COMPANION DIAGNOSTIC

Lo cierto es que cada día el nivel de datos biológicos está adquiriendo gran complejidad y ello, junto con la presión de los gestores y la falta de innovación en ciertos campos de la terapéutica actual, han originado un redireccionamiento hacia la denominada Medicina Personalizada. La Medicina Personalizada se define como la capacidad de clasificar a las personas en subgrupos que difieren en la susceptibilidad a sufrir una enfermedad particular o en su respuesta a un tratamiento específico. De forma más específica, la Medicina Personalizada nos permite definir no una enfermedad, sino la situación específica del individuo de acuerdo a su estilo de vida y situación sociodemográfica en un momento particular de la evolución de su enfermedad y en relación con un tratamiento específico. Los cuatro pilares de la Medicina Personalizada son: aumentar la fiabilidad diagnóstica, reducir la variabilidad indeseada, personalizar cuando importa y predecir el pronóstico del tratamiento. Dicho de otro modo: en lugar de una “única talla” para todos, se busca un planteamiento de una prueba y tratamiento dirigidos.

No obstante, aunque el concepto se maneja profusamente, existen barreras a su extensión universal entre las que se incluyen aspectos de coste-efectividad, financiación y regulación. Más recientemente se emplea en este contexto el término de *companion diagnostics*, que asocia el empleo de un biomarcador asociado a la indicación de un tratamiento y/o un ensayo clínico y su regulación. El primer *companion diagnostics* introducido en la práctica clínica se aprobó en 1998 para el empleo de Herceptina (trastuzumab de la empresa Genetech) y que se asociaba a la positividad del Hercep Test (de la empresa Dako). Más recientemente, en el contexto del tratamiento con *check point inhibitors*, la expresión de PD-L1 se ha empleado para indicar el tratamiento con pembrolizumab. A finales de 2020 había 44 ensayos de *companion diagnostics* aprobados por la FDA y estaban prácticamente desarrollados para distintos fármacos hematológicos y oncológicos (www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools). De hecho, un fármaco que no se acompañe hoy en día de un buen ensayo de *companion diagnostics*, es difícil que tenga éxito, porque se exige tener información objetiva de efectividad y seguridad del fármaco. Se calcula que en 7 millones de pacientes con cáncer al año se realizan pruebas de biomarcadores genéticos para dirigir el tratamiento. La mayoría de las plataformas para estas pruebas incluyen inmunohistoquímica, hibridación *in situ*, PCR, NGS y técnicas de imagen. En el horizonte se prevé el estudio de autoanticuerpos y otros componentes de la respuesta inmunitaria en la medicina personalizada de las enfermedades autoinmunes y otras inmunomediadas, donde el aumento del arsenal terapéutico está expandiéndose. Estos aspectos hacen que en el momento actual se plantee la colaboración entre las empresas de diagnóstico y las farmacéuticas, asociadas en Fenin y Farmaindustria en nuestro país, que normalmente funcionan de forma independiente. Dicho de otro modo, un *companion diagnostic* debe validarse junto a su fármaco en un mismo ensayo clínico.

Probablemente, el ejemplo más claro de los primeros biomarcadores asociados a ensayos clínicos ha sido el de la farmacogenómica y la farmacogenética. Los factores genéticos pueden explicar del 20 al 95% de la variabilidad de la respuesta a un medicamento. Así, la vida media de muchos fármacos es distinta entre gemelos bivitelinos mientras que es semejante entre

gemelos univitelinos. La farmacogenómica estudia la variación del DNA o del RNA en relación a la respuesta al fármaco mientras que la farmacogenética estudia las variaciones sólo de la secuencia del DNA (polimorfismos o cambios de bases de nucleótidos) en relación a la respuesta al fármaco. Los cambios en aproximadamente 20 genes ayudan a explicar la respuesta clínica de al menos 80 medicamentos. Los perfiles genéticos completos actuales y en desarrollo son los empleados en la toma de decisiones con los tratamientos disponibles, sobre todo en Oncología, acerca de tratamientos dirigidos, inmunoterapias e inclusión en ensayos clínicos.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que hay gran diferencia entre un biomarcador potencial y un biomarcador fiable que pueda emplearse inequívocamente para tomar decisiones clínicas y/o comerciales en cuanto a explotación y desarrollo de un fármaco. Por eso, se ha generalizado la necesidad de validación de biomarcadores (*companion diagnostics*) que debe incluir características como precisión, límite de detección y robustez. Al tiempo, se debe establecer la evidencia que relacione el biomarcador con el proceso biológico y el objetivo clínico, que suele ser más complicado de determinar. Es decir, se debe establecer el valor del biomarcador en términos de rendimiento (fiabilidad técnica y rapidez de la prueba) y de eficiencia (utilidad y costes).

En el contexto actual hay dos situaciones que pueden llegar a ser complementarias en el uso de biomarcadores:

- Empleo como *companion diagnostics*: en la selección de pacientes mediante biomarcadores, biomarcadores en la hoja de producto del fármaco, marcadores que indiquen beneficio del fármaco aprobado, promoción de pruebas por la compañía farmacéutica (por ej., en la introducción de biológicos y *antidrug antibodies* en artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal).
- Empleo en los algoritmos de decisión clínica: combinados en un algoritmos junto con otros datos como los sociodemográficos, valor añadido en la toma de decisiones clínica, propuestas basadas en algoritmo + biomarcador.

En nuestro contexto, la EMA ha desarrollado una “Guía de evaluación de nuevas metodologías para el desarrollo de fármacos”, que incluye no sólo biomarcadores, sino también evaluación de resultados clínicos, escalas clínicas, modelos animales, métodos estadísticos y otros. La EMA propone un equipo de evaluación del biomarcador para cada solicitud concreta que se componen de al menos 5 miembros que incluye al menos 4 expertos elegidos en función de la tecnología empleada (genómica, proteómica, etc.) y la necesidad específica en un área concreta (farmacólogos, estadísticos, etc.). Actualmente, 8 de las 21 metodologías remitidas a la EMA para aprobación se refieren a biomarcadores de laboratorio, mientras que hay otros 10 biomarcadores pendientes de evaluación. Los biomarcadores aprobados hasta ahora pertenecen a las categorías de seguridad, diagnóstico, pronóstico y monitorización. Entre los de seguridad se aprobaron en 2009 los siguientes: KIM-1 (*kidney injury molecule-1*), CLU (*clusterin* o antígeno renal papilar 1), albúmina, proteínas totales, beta-2 microglobulina, cistatina C y TFF3 (*trefoil factor 3*). Como marcadores de pronóstico o predictores de enfermedad de Alzheimer se aprobó en 2011 el uso de dos biomarcadores en líquido

cefalorraquídeo (beta amiloide 1-42 y Tau total). En 2015 se aprobó como biomarcador predictivo de fallo renal el volumen renal total que se ha empleado como indicación del tolvaptan en enfermedad poliquística renal. En el mismo año se validó el uso de un sensor ingerible para medir la adherencia a la medicación. Más recientemente, el fibrinógeno plasmático se incluyó en ensayos clínicos en pacientes EPOC donde la mortalidad por cualquier causa o las exacerbaciones hospitalarias como marcador. El último *companion diagnostics* aceptado por la EMA ha sido el empleo de neuroimagen del transportador de dopamina para selección de pacientes con síntomas tempranos de Parkinson. En el caso de la FDA, a finales de 2020 se habían aprobado 44 *companion diagnostics*. Entre ellos, en el campo de las enfermedades autoinmunes, la positividad para anticuerpos anti-SRP y anti-HMGCR se emplean como criterio de inclusión en un ensayo de fase II reciente con Zilucoplan en miopatías necrotizantes inmunomediadas.

Para la validación de un *companion diagnostics* como indicador predictivo para identificar pacientes candidatos de respuesta a un tratamiento, tener un efecto adverso o monitorizar la respuesta, quedan retos importantes como son la estandarización de los datos, los cuales dependen de la recogida y almacenamiento de muestras, método analítico y análisis de los datos entre estudios y regiones (Tabla 2). Además, se precisa de una evidencia del beneficio-riesgo mucho mayor que la habitual para la aprobación por una agencia reguladora de un solo fármaco. A ello acompaña el coste económico de incorporar algunos de estos biomarcadores a la validación y selección de los tratamientos. Estos y otros factores hacen que la aprobación de un biomarcador se intenta conseguir más bien por grupos académicos y consorcios y no tanto por las empresas farmacéuticas. Además, los primeros no tienen habitualmente tanto inconveniente como los segundos en hacer públicos los datos obtenidos. Incluso, una vez demostrado y aprobado el uso del *companion diagnostics*, el retraso en incorporar ese marcador para su uso clínico es evidente y hace que se calcule que en un 50% de los pacientes no se llegue a realizar la prueba adecuada para indicar el tratamiento indicado por ese parámetro. Claramente la inversión en desarrollar la implementación clínica de las pruebas asociadas a esos biomarcadores es mucho menor que la realizada con el tratamiento en sí. Un ejemplo lo pueden constituir la indicación de ciertas inmunoterapias que comenzaron asociados a la presencia de ciertos biomarcadores dentro de una medicina de precisión, lo cual se ha relajado a medida que los tratamientos se han generalizado.

3. COMPANION DIAGNOSTICS Y AGENCIAS REGULADORAS DEL MEDICAMENTO

Curiosamente, a pesar de la regulación tan estricta, lo cierto es que más de 30000 ensayos clínicos han empleado al menos un biomarcador en las distintas fases. El empleo de biomarcadores es más claro en el caso de tener que aprobarse por las agencias reguladoras el uso de un medicamento huérfano, puesto que muchas veces ayudan a la decisión de desarrollo y aprobación por las empresas farmacéuticas y agencias reguladoras, respectivamente. El ejemplo más claro es la aprobación de ciertos anticuerpos monoclonales y los biosimilares, donde se precisa información relacionada con biomarcadores.

Por otro lado, el empleo de biomarcadores necesarios para la aprobación es más claro según el grupo terapéutico que se considere. Así, el uso de fármacos inmunosupresores o

inmunoestimuladores precisan biomarcadores de la respuesta inmunitaria, los antidiabéticos suelen medir el estado de glucemia, los antivirales conllevan análisis de la carga viral o respuesta de anticuerpos o conteo de células T CD4+ (en el caso del VIH), los fármacos antineoplásicos suelen llevar aparejados medición de marcadores tumorales en sangre y/o expresión tisular de neoantígenos y, finalmente, los anticoagulantes se asocian indefectiblemente con el empleo de estudios de coagulación. Curiosamente, el desarrollo de vacunas no se asocia tanto a la información de biomarcadores (por ejemplo, producción de anticuerpos y/o células específicas frente al agente vacunal), aunque es posible que esta situación pueda cambiar a raíz de situaciones como el actual desarrollo de las vacunas en COVID-19. Posiblemente, estos biomarcadores identifiquen poblaciones y/o indicaciones específicas de la vacuna, así como el *timing* de administración una vez controlada la pandemia en una primera fase. Un campo en clara expansión igualmente es el de las enfermedades autoinmunes donde se pueden emplear *companion diagnostics* o algoritmos de decisión clínica, como se ha comentado anteriormente.

Un paso adelante en el empleo de biomarcadores en investigación clínica incluye los procedimientos de inteligencia artificial y actualmente hay aproximadamente 30 productos basados en ello aprobados, fundamentalmente en Radiología y Cardiología. Este procedimiento será esencial en el empleo de algoritmos dentro de la Medicina personalizada. A pesar del continuo debate acerca del control del gasto sanitario, no debe olvidarse que el empleo de *companion diagnostics* junto con las herramientas de inteligencia artificial es beneficioso económicamente, además de producir mayores beneficios clínicos y crear valor añadido al sistema sanitario.

4. CONCLUSIÓN

El empleo de biomarcadores y su regulación por las agencias en el desarrollo y aprobación de nuevos fármacos es una realidad en clara expansión con un aumento previsto del 13% en el mercado actual hasta los 6,8 billones de dólares en 2025. El campo de desarrollo claro es el de los ensayos clínicos y posterior posicionamiento de nuevas terapias en Oncología, pero están a la puerta, las enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes y cardiovasculares entre otras. Laboratorios privados y las empresas fabricantes de métodos de diagnóstico *in vitro* están redirigiendo sus esfuerzos hacia este campo (por ejemplo, foundationmedicine.com en EEUU; cerbaresearch.com en España). Su papel es esencial en la medicina personalizada y la tecnología debe aproximarse a la clínica y a las unidades de ensayos clínicos. Los biomarcadores desempeñarán en los próximos años un papel protagonista en la toma de decisiones y en la monitorización de tratamientos individualizados, una vez que se demuestre que son fiables y de utilidad clínica. Las compañías farmacéuticas tienen que asumir que la adopción de los *companion diagnostics* no sólo permitirá detectar al paciente ideal para un tratamiento sino que evitará pérdidas de pacientes candidatos a ese tratamiento. Probablemente, tienen que redirigir sus esfuerzos de inversión en parte al lanzamiento de estas pruebas que acompañan al lanzamiento de un nuevo fármaco.

Tabla 1. Categorías de biomarcadores de acuerdo al diccionario del BEST.

Categoría	Descripción	Ejemplo
Diagnóstico	Confirma o detecta la enfermedad o condición para identificar un subgrupo de pacientes	Cloro en sudor para fibrosis quística
Monitorización	Medición seriada para determinar actividad o evidencia de exposición al fármaco	Cadenas libres en suero en el caso de gammapatías monoclonales
Farmacodinamia	Respuesta biológica en un sujeto tras recibir el fármaco	LDL colesterol en tratamientos de hipercolesterolemia
Predicción	Identificación de sujetos que al tener el biomarcador tendrán una respuesta favorable o desfavorable	Mutaciones de BRCA1/2 en respuesta a inhibidores de PARP en cáncer de ovario
Pronóstico	Determinación de probabilidad de evento clínico, recurrencia o progresión en pacientes con una enfermedad	Anticuerpos anti-proteinasa 3 en poliangeítis con granulomatosis
Seguridad	Detección de la probabilidad, presencia o extensión del efecto tóxico antes o después de recibir un fármaco	Creatinina sérica para valorar nefrotoxicidad
Riesgo/susceptibilidad	Indica riesgo potencial de sufrir una enfermedad o situación clínica en una persona que no lo tiene aparentemente	Polimorfismos ApoE en enfermedad de Alzheimer

Tabla 2. Barreras a la implementación de *companion diagnostics* en la clínica y propuestas para salvarlas.

Barreras identificadas	Solución propuesta
La prueba no se solicita por desconocimiento	Formación continuada entre clínicos
La muestra biológica para realizar la prueba no se ha obtenido	Cartera de servicios de laboratorio definida, acreditación.
La prueba no está en la cartera de servicios del laboratorio	Optimizar pruebas de rutina sin valor añadido y focalizar en laboratorios de referencia
El resultado de la prueba no está sometido a controles de calidad y no es reproducible	Acreditación del laboratorio con controles de calidad externos
El resultado de la prueba no está informado en tiempo	Implantación de sistemas de información y plataformas de explotación de datos ágiles e intuitivas.
La prueba es cara y no se adquiere por la Dirección del hospital	Su inclusión como <i>companion diagnostics</i> ineludible para indicación de tratamiento

PIES DE FIGURA

Figura 1. Fases de desarrollo de un medicamento y beneficios potenciales del empleo de biomarcadores en cada una de ellas hasta la fase de aprobación por una agencia reguladora y su comercialización.



Bibliografía

1. Luo D, Smith JA, Meadows NA, Schuh A, et al. A quantitative assessment of factors affecting the technological development and adoption of companion diagnostics. *Front Genet* 2016; 6: 357.
2. Gromova M, Vaggelas A, Dallman G, Seimetz D. Biomarkers: opportunities and challenges for drug development in the current regulatory landscape. *Biomarker Insights* 2020; 15: 1-15.
3. Keeling P, Clark J, Finucane S. Challenges in the clinical implementation of precision medicine companion. *Expert Rev Mol Diag* 2020; 20: 593-599.
4. Rohr U-P, Binder C, Dieterle T, Giusti F, Messina CGM, Toerien E, Moch H, Schäfer HH. The value of in vitro diagnostic testing in medical practice: a status report. *PLoS ONE* 11(3): e0149856.
5. Nobakht E, Jagadeesan M, Paul R, Bromberg J, Dadgar S. Precision medicine in kidney transplantation: just hype or a realistic hope? *Transplant Direct* 2021; 7:e650.
6. Jorgensen JT. The current landscape of the FDA approved companion diagnostics. *Translation Oncol* 2021; 14: 101063.
7. Jorgensen JT. Predictive biomarkers in clinical evidence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2021; 00: 1-7.
8. Twomey JD, Zhang B. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics. *The AAPS Journal* 2021; 23: 39

CAPÍTULO 19. FARMACIA HOSPITALARIA: PAPEL EN ENSAYOS CLINICOS

Teresa Gimenez Poderós. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Marta Valero Domínguez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

1. SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA EN EL HOSPITAL

El Servicio de Farmacia Hospitalaria es un servicio central y clínico del hospital, dependiente de la Dirección Médica, con una misión de relevancia asistencial; garantizar la disponibilidad en el hospital de medicamentos adecuados, y que su uso sea óptimo (eficacia y seguridad), a fin de obtener los mejores resultados en los pacientes.

Las actividades que se desarrollan en el Servicio pueden agruparse en tres tipos:

a) **Actividades técnicas**, como por ejemplo la preparación de medicamentos (formulación magistral, nutriciones parenterales individualizadas, etc.), su adaptación posológica (formas orales, mezclas intravenosas, etc.), acondicionamiento de los medicamentos (etiquetado con códigos de barras, reenvasado en dosis unitarias...). En este grupo de actividades también podemos agrupar las relacionadas con la evaluación técnica de medicamentos (informes de evaluación de nuevos medicamentos a la Comisión de Farmacia y Terapéutica) a partir de las evidencias publicadas en la bibliografía biomédica.

b) **Actividades logísticas**. La logística de medicamentos en el hospital resulta altamente compleja. Mediante los procesos de selección de los medicamentos, gestión de laboratorios proveedores, gestión de compras, gestión de almacenes, gestión de solicitudes, y dispensación a unidades clínicas como medicación de stock o dispensación individualizada en dosis unitarias a pacientes ingresados, ambulatorios y externos. El Servicio de Farmacia proporciona a cada paciente los medicamentos prescritos, a las dosis correctas y de forma "ready-to-use".

c) **Actividades clínicas**. Es responsabilidad del Servicio de Farmacia la *calidad de la farmacoterapia* que reciben los pacientes en el hospital, siempre en colaboración con el resto del equipo asistencial, calidad que comprende tanto la eficacia terapéutica como la seguridad clínica. Ello supone no sólo que los medicamentos estén en buenas condiciones, sino que los tratamientos se adecuen a las necesidades de los pacientes. Actualmente, en las unidades con distribución de medicamentos en dosis unitaria, se dispone de sistema de prescripción electrónica de medicamentos, lo que facilita enormemente el proceso de validación farmacéutica de las prescripciones, mediante acceso directo del farmacéutico a la totalidad de los datos de la historia clínica del paciente. La incorporación de la validación farmacéutica es un sistema de control de calidad que ha demostrado reducir significativamente los errores de medicación en los hospitales.



Figura 1. Cadena farmacoterapéutica o ciclo de vida del medicamento en el hospital.

Los medicamentos son cada día más potentes y eficaces, pero, de forma paralela, cualquier error en su empleo puede provocar daños significativos en los pacientes. Por ello, la optimización de lo que se denomina la “cadena farmacoterapéutica” (Fig.1) en un hospital es la responsabilidad principal de un Servicio de Farmacia.

De acuerdo con el art. 84 del Real Decreto Legislativo 1/2015, corresponde a los servicios de farmacia hospitalaria la responsabilidad de “Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos, tomar las medidas para garantizar su correcta administración, custodiar y dispensar los productos en fase de investigación clínica y velar por el cumplimiento de la legislación sobre medicamentos de sustancias psicoactivas o de cualquier otro medicamento que requiera un control especial”. Igualmente, el mismo art. 84 establece que es una función propia de dichos servicios “Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos con medicamentos.”

En cumplimiento de esta legislación, y de acuerdo a las Normas de Buena Práctica Clínica, que son de obligado cumplimiento en nuestro país, de acuerdo a la Directiva Europea la Directiva 2004/27/EC transpuesta en España mediante el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, que regula la autorización, registro y dispensación de los medicamentos de uso humano, las responsabilidades del investigador en cuanto a recepción, custodia y dispensación del medicamento en investigación utilizado en ensayo clínicos se delegan en los servicios de farmacia de los centros investigadores, siempre que estos dispongan de un servicio de farmacia.

2. ¿CÓMO PARTICIPA EL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS?

Puede hacerlo y lo hace de distintas maneras:

- como miembro permanente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)
- como investigador con las funciones y responsabilidades que todo investigador de ensayos clínicos tiene, planificando y conduciendo programas de investigación farmacéutica propios
- como colaborador con otros servicios y soporte a la investigación clínica independiente

- como responsable de la gestión de los medicamentos en investigación, participando directamente en la fase de ejecución de los ensayos clínicos.

2.1. Evaluación de un EC antes de la comercialización de un medicamento (fase de investigación clínica)

Los farmacéuticos de hospital forman parte de los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm), y evalúan con el resto de vocales los protocolos de investigación de ensayos clínicos presentados por promotores e investigadores. El farmacéutico colabora, no sólo con su conocimiento del tratamiento o fármacos que vayan a utilizarse, sino que contribuye como un miembro más del Comité a la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales, así como el balance de riesgos y beneficios del protocolo, evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos (EC) autorizados y realizar un seguimiento del ensayo. El farmacéutico revisa especialmente lo tocante a la gestión de los medicamentos en investigación, y plantea las oportunas dudas prácticas sobre el desarrollo del ensayo en el hospital. En ocasiones, cuando no está lo suficientemente desarrollado en el protocolo aspectos de la gestión de los medicamentos en investigación, se propone al promotor solicitar la conformidad de farmacia para el desarrollo del estudio en el hospital antes de la firma del correspondiente contrato entre el promotor y la Dirección del hospital. La conformidad de farmacia y, por tanto, el visto bueno a la realización del EC por el responsable del Servicio de Farmacia para refrendar la capacidad de llevar a cabo el ensayo de acuerdo con sus características y recursos humanos y materiales, en ocasiones es aval necesario para la aceptación y firma del contrato.

2.2. El farmacéutico de hospital como investigador

El farmacéutico de hospital debe efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otros servicios, preparar y revisar propuestas y protocolos de investigación, participar en la recogida de datos y análisis de los mismos, diseñar listas de aleatorización, etc. Muchos de los medicamentos registrados y, por supuesto, los productos en fase de investigación clínica, carecen de estudios de estabilidad, compatibilidad, biofarmacia y farmacocinética, en las condiciones de empleo, lo que abre un campo muy interesante a la investigación farmacéutica aplicada.

Como el resto de servicios hospitalarios, el Servicio de Farmacia tiene entre sus responsabilidades el desarrollo de investigación, y en no pocas ocasiones lidera proyectos de investigación clínica o bien se integra en equipos multidisciplinares de investigación en el desarrollo de EC con medicamentos o productos sanitarios.

La investigación en farmacia hospitalaria ha estado clásicamente orientada a la práctica asistencial. Podemos diferenciar los siguientes tipos de investigación:

2.2.1. Investigación básica

En la que las hipótesis que se han planteado se dirigen a responder sobre la estabilidad, compatibilidad de medicamentos, bien sean fórmulas magistrales, nuevas formas de dosificación o el desarrollo de nuevas formas de administración de medicamentos; con objeto de cubrir lagunas terapéuticas generadas por la inadecuada presentación en el mercado de

dosificaciones necesarias para la población de pacientes que atendemos, especialmente pediátricos.

2.2.2. Investigación clínica y de servicios sanitarios

- Estudios primarios:
 - Estudios observacionales retrospectivos de utilización de medicamentos con el único objetivo de describir, y en muchos casos comparar, los datos cuantitativos de utilización de medicamentos entre hospitales de características similares.
 - Estudios observacionales retrospectivos o prospectivos para evaluar la efectividad y seguridad de los medicamentos, en cohortes de pacientes, en las que se evalúan los resultados de efectividad, seguridad y en algunos casos los costes, de los medicamentos, de sus alternativas o de diferentes formas de administración de estos.
 - Estudios observacionales retrospectivos o prospectivos de cohortes de pacientes para evaluar la variabilidad en la utilización de medicamentos, o la adecuación del uso de medicamentos de acuerdo a protocolos terapéuticos o indicaciones clínicas en estudios multicéntricos.
 - Estudios experimentales con asignación aleatoria generalmente para evaluar nuevos servicios del farmacéutico de hospital en la práctica asistencial, y el impacto de los mismos en la satisfacción del paciente.
 - Estudios observacionales prospectivos o cuasi experimentales (comparación con cohorte histórica) sobre el impacto de nuevos servicios o de la incorporación de nuevas tecnologías en los procesos de atención farmacoterapéutica al paciente.
- Estudios integrativos
 - Metaanálisis y revisiones sistemáticas.
 - Estudios farmacoeconómicos: minimización de costes, coste-efectividad, costeutilidad de diferentes alternativas terapéuticas, utilizando información de los ensayos clínicos publicados.
- Casos clínicos: Generalmente relacionados con las sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

2.2.3. Investigación cualitativa sobre los factores determinantes de las decisiones clínicas o farmacoterapéuticas por diferentes agentes o en diferentes estructuras sanitarias.

La utilización del ensayo clínico aleatorizado y controlado para la demostración de efectividad, o de mejoras en los servicios de salud introducidas por el farmacéutico es anecdótica.

2.3. Soporte a la investigación clínica independiente

En los hospitales de amplia producción investigadora, los Servicios de Farmacia promueven proyectos de investigación en colaboración con servicios clínicos, proporcionando elementos de soporte tanto de recursos como de conocimientos en diseño, tramitación y ejecución de estudios clínicos. De hecho, estas actividades quedan reflejadas como una función de todos los Servicios de Farmacia hospitalaria

2.4. Gestión de medicamentos en investigación incluidos en ensayos clínicos

Los medicamentos en investigación se incluyen igualmente en las actividades logísticas del Servicio de Farmacia, que se responsabiliza, de acuerdo con el protocolo de cada EC de determinadas tareas de gestión de muestras y de pacientes, en colaboración con los investigadores y monitores. Este apartado es el que se va a desarrollar más extensamente en el siguiente apartado.

3. SECCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA

La investigación clínica en el hospital exige la constitución de equipos interdisciplinarios en los que la responsabilidad del farmacéutico de hospital en el desarrollo del ensayo clínico es fundamental, teniendo en cuenta que en el Servicio de Farmacia se recibe, almacena, controla y dispensa el medicamento en estudio. Mediante la gestión de las muestras de medicamentos utilizados en ensayos clínicos, el Servicio de Farmacia contribuye directamente al desarrollo de éstos, garantizando la utilización correcta de los medicamentos, proporciona apoyo logístico a los investigadores y a los promotores, y presta asimismo una colaboración eficaz a los monitores en el seguimiento de los ensayos comprobando que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación son seguros y adecuados.

En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), el Servicio de Farmacia tiene una sección destinada a ensayos clínicos (SEC), aunque todos los ensayos de los servicios de Hematología y Oncología son llevados a cabo en la sección de Farmacia Oncológica, sección del Servicio de Farmacia con dedicación exclusiva a atención farmacéutica a estos servicios clínicos, incluidos los ensayos clínicos.

La gestión de los EC añade un punto de complejidad adicional a la actividad de los Servicios de Farmacia Hospitalaria; por lo general los estándares de calidad exigidos por los promotores/CRO en todas las facetas del desarrollo de los EC son muy elevados, y una gestión por procesos permite auditar de forma sencilla la actividad del Servicio de Farmacia.

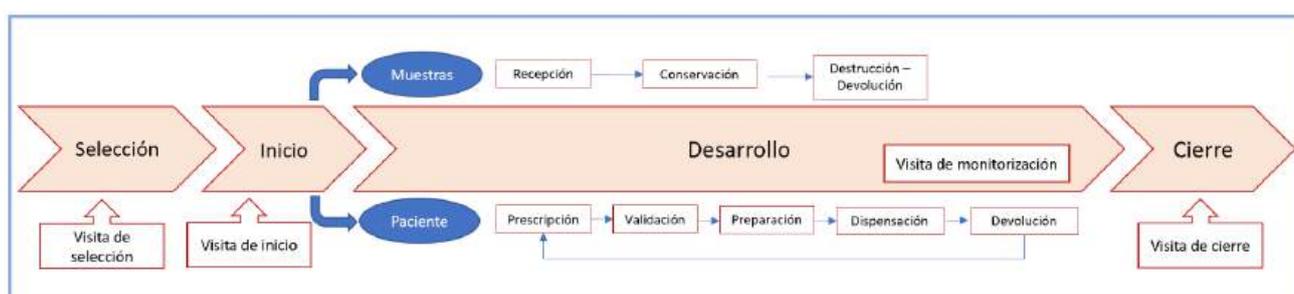


Figura 2. Mapa de procesos de la sección de ensayos clínicos del Servicio de Farmacia.

Los procesos (Fig 2.) de la sección de EC del Servicio de Farmacia se pueden clasificar en tres tipos:

- procesos generales
- procesos de la fase previa
- procesos de la fase de ejecución
- procesos de la fase final

3. 1. Procesos generales

3.1.1. Gestión documental

Es preciso utilizar sistemas de información para la gestión integral de los medicamentos y pacientes en investigación clínica, mediante aplicativos informáticos que incluyan los movimientos de los medicamentos (recepción, dispensación, devolución y destrucción), la gestión de pacientes, agenda de visitas (selección, inicio, monitorización, cierre, inspecciones/auditorías), registros de contabilidad de medicamentos en investigación, control de caducidades, registro de temperaturas, emisión de informes para los monitores. Existen diferentes aplicaciones informáticas como pkENSAYOS, iFARMA o LugTrials. En el Servicio de Farmacia del HUMV, solo Farmacia Oncológica utiliza iFARMA ya que, en todos los ensayos de oncología y hematología, es responsabilidad de farmacia la gestión total del medicamento en investigación y, además, la sección dispone de un técnico administrativo dedicado exclusivamente a ensayos clínicos. Para el resto de ensayos gestionados en la SEC del Servicio de Farmacia, donde el grado de participación en la gestión de muestras de investigación es variable, se utiliza el programa informático de desarrollo propio para la gestión documental, y el resto de procesos de organización (movimientos de medicamento, agenda de visitas, gestión de pacientes) se realiza de forma manual en espera del desarrollo informático e integración dentro programa de gestión del medicamento del Servicio de Farmacia.

La documentación de ensayos clínicos en la SEC se tiende a conservar en la actualidad en servidores informáticos, de acceso restringido al personal del área de ensayos clínicos, en lugar de en papel. Los documentos en *soporte electrónico* para el inicio de un ensayo clínico son:

- Protocolo actualizado del ensayo.
- Manual del investigador (*Investigator Brochure*, en caso de medicamentos no comercializados, o ficha técnica en el caso de medicamentos ya comercializados).
- Autorización del ensayo clínico por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Dictamen del CEIm de referencia
- Contrato entre el promotor, el investigador principal y el centro.

Existe cierto tipo de documentación que todavía precisa de archivo en formato papel, y que debe conservarse en armarios de acceso restringido dentro de los despachos de la sección:

- Registro de recepciones de medicamentos
- Documentos internos de prescripción–dispensación- elaboración- destrucción- devolución.
- Documentos relativos al promotor: *Training, Delegation, Visit log*, etc.

3.1.2. Integración de medicamento en investigación en cadena farmacoterapéutica

En la figura 1 se describe la cadena farmacoterapéutica del medicamento en el hospital. La actividad general del Servicio de Farmacia HUMV en la gestión de medicamentos se integra dentro del programa informático de gestión del medicamento en el HUMV, conocido como

PEA (Prescripción Electrónica Asistida). El programa informático incluye: prescripción, validación farmacéutica, preparación, etiquetado individualizado y dispensación. Por tanto, se integran en PEA todos aquellos ensayos que requieren elaboración de medicación en las áreas de farmacotecnia (quimioterapia onco-hematológica, por ejemplo), así como todos aquellos ensayos de dispensación individualizada desde el Servicio de Farmacia a pacientes ingresados y/o ambulatorios. Se utiliza PEA en ensayos clínicos, con un registro electrónico diferenciado para la gestión pacientes y medicamentos de ensayos clínicos.

3.2. Procesos de fase previa

3.2.1. Visita de selección

La selección de un centro hospitalario para la realización de un ensayo clínico es una tarea delicada, en la que el promotor o la CRO (*Contract Research Organization*) correspondiente se juegan gran parte del éxito de un proyecto de investigación que representa un coste económico enorme y sin duda un riesgo empresarial.

Actualmente la implicación del Servicio de Farmacia en el desarrollo de los ensayos clínicos se considera un requisito indispensable para la calidad de los mismos. Forma parte del conjunto de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) exigido por las Administraciones sanitarias, y es una garantía de calidad de los resultados de cualquier ensayo. Para poder evaluar su potencial investigador, los centros y sus recursos humanos deben cumplir los estándares de Buena Práctica Clínica reconocidos internacionalmente, y actualmente, la existencia de una sección de Ensayos Clínicos en el Servicio de Farmacia Hospitalaria es un factor significativo en este sentido.

La visita de selección de un ensayo clínico es la visita que los responsables del ensayo, ya sean del propio laboratorio promotor como de una CRO contratada al efecto, realizan al centro sanitario para proceder a valorarlo de acuerdo con unos requisitos establecidos en un protocolo de ensayo clínico, y finalmente tomar la decisión de incluirlo o no como centro para un determinado ensayo. La decisión del promotor/CRO de incluir al centro depende de numerosos factores, siendo en referencia al Servicio de Farmacia, los más relevantes:

- el nivel de experiencia del Servicio de Farmacia en ensayos clínicos, por lo que el farmacéutico responsable de SEC entrega en la visita su *Curriculum Vitae* y certificado de BPC.
- las características del Servicio de Farmacia (recursos materiales y humanos, cargas de trabajo, estructuras de soporte a la investigación clínica, etc.). Por tanto, el farmacéutico responsable de SEC informa en la visita con el promotor/CRO sobre las características generales de la sección para el desarrollo de los ensayos en el centro (personal, instalaciones, sistemas de Información, gestión documental, gestión de muestras, comunicación externa). Toda esta información es entregada previamente al promotor/CRO al solicitar la visita de selección.

En la visita, el farmacéutico responsable de la SEC repasa con el monitor todos y cada uno de los aspectos relevantes del ensayo. En este sentido, disponemos en la SEC de una lista ad-hoc de verificación (*check-list*) que abarca todos los apartados posibles, y que es utilizado por el farmacéutico como guion de la información que es aportada por el monitor previa a la visita y que incluye aspectos relacionados con la medicación (conservación, elaboración, dispensación). En caso de que haya alguna discrepancia en algún apartado (con los

requerimientos del ensayo), quedará reflejado en el documento final de la visita preselección y para que sea aclarado antes de la visita de inicio del ensayo si el centro es finalmente seleccionado.

3.2.2. Visita de inicio

Una vez aprobado un ensayo clínico por un CEIm de referencia nacional, y tras la preceptiva firma de la Dirección del hospital del correspondiente contrato, el periodo de *apertura* del ensayo clínico para el Servicio de Farmacia comienza en la visita de inicio. La visita de inicio en un ensayo con medicamentos incluye obligatoriamente al Servicio de Farmacia, y obviamente se debe realizar con antelación al inicio del ensayo clínico en el centro, y siempre antes de la recepción de la medicación del ensayo en el Servicio de Farmacia.

Si no ha habido visita de selección, la visita de inicio será el primer contacto del farmacéutico responsable de la SEC con el representante del promotor o CRO. Éste deberá informar al farmacéutico de las características del ensayo clínico y los aspectos relacionados con la gestión de medicamentos en investigación (recepción, conservación, preparación, dispensación, devolución, destrucción). Algunos aspectos deben ser aclarados:

- si el promotor aporta toda la medicación del estudio o sólo el medicamento en investigación (excluyendo por ejemplo la medicación de rescate, o la concomitante)
- la forma farmacéutica de presentación del/los fármaco/s del ensayo así como su acondicionamiento según el diseño del estudio. Por ejemplo, identificación de cada envase por un número o código para mantener el enmascaramiento en los ensayos ciegos y/o la trazabilidad
 - cómo se realizará la confirmación de los envíos de medicación
 - quién se encargará de controlar el stock de medicación
 - cuáles son las condiciones de conservación de los medicamentos garantizándose los registros de control de las temperaturas
- si el ensayo es aleatorizado, quién realizará la asignación aleatoria de los tratamientos
- cómo se realizará la dispensación, a quién (paciente, equipo investigador) y cómo deben registrarse las dispensaciones
- si hay que realizar algún tipo de manipulación de la medicación, ya sea sólo de acondicionamiento final para dispensar ajustado a un periodo concreto de tratamiento o de preparación en cabina de flujo laminar y, en caso de que sea necesaria la preparación previa de los medicamentos, cuál es procedimiento a seguir indicando tipo y cantidad de diluyente, necesidad de filtración, estabilidad del producto preparado
- quien custodia los sobres con los códigos de aleatorización o quien enmascara el medicamento en investigación, y por tanto, especificar el procedimiento para la rotura del ciego, si por razones de seguridad es necesario conocer la asignación del tratamiento de un paciente, siempre de acuerdo con lo establecido en el protocolo
 - la duración (días, semanas, meses) del tratamiento y dispensaciones
 - las características de la administración (instrucciones para el paciente)
 - condiciones de conservación
- si los pacientes o el investigador devolverán la medicación sobrante o no utilizada a farmacia
- si la medicación sobrante o no utilizada se devolverá a promotor o se destruirá localmente

En la SEC se utilizan formularios o check-list para cumplimentar con toda la información aportada por el monitor.

En caso de que el monitor responsable no hubiese realizado la visita de selección, el farmacéutico de la SEC informa de las características de la SEC del Servicio de Farmacia. Además, se revisa el registro propio del servicio de farmacia (contabilidad, prescripción, preparación y dispensación de medicamentos en investigación) y se acuerda con el monitor que sólo se cumplimentarán formularios del promotor cuando la información que se solicita por éste no esté recogida en los formularios de la SEC y sea necesaria según protocolo. El farmacéutico informa sobre el control de temperatura de almacenamiento de los medicamentos del ensayo: cómo se registra la temperatura, periodicidad de toma de registros, entrega de registros a los monitores, comunicación de incidencias al monitor (desviaciones), así como los criterios de invalidación y cuarentena de la medicación en caso de desviación de temperatura.

Cierto tipo de documentación todavía precisa de archivo en formato papel, por lo que siempre se prepara un Archivo de Farmacia exclusivo para el ensayo en formato de papel y electrónico. Se revisa la documentación necesaria al inicio de un ensayo en el centro indicada en apartado anterior. Tras la visita de inicio, la información queda archivada en el Archivo de Farmacia, se guarda toda la documentación generada, incluyendo una ficha resumen del ensayo clínico que acaba de abrirse, y se acondiciona espacio en almacén correspondiente para la medicación del ensayo, con adecuada identificación.

Tras la visita de inicio, el farmacéutico responsable se pone en contacto con el investigador principal para acordar los circuitos de prescripción-dispensación-devolución de los medicamentos en investigación correspondientes al nuevo ensayo.

3.3. Procesos de fase de ejecución

3.3.1. Recepción de medicamentos

Es obligación del promotor suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras estén adecuadamente envasadas y etiquetadas.

En los ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador del centro o una entidad no lucrativa de carácter científico, o en aquellos en los que exista común acuerdo con la Dirección del centro donde vaya a desarrollarse el ensayo clínico, se puede acordar con el Servicio de Farmacia otras formas de suministro. En todo caso, se deberá asegurar que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual.

a) Validación de la recepción:

La medicación de ensayos clínicos sigue la misma ruta de entrada que el resto de medicamentos en el Servicio de Farmacia del hospital, con la excepción de que el personal auxiliar que recibe la mercancía cuando la identifica como de ensayo clínico, se lo comunica al farmacéutico responsable. El farmacéutico identifica el ensayo clínico, comprueba que pertenece al centro, verifica la integridad física de las muestras y las condiciones de conservación durante el transporte; en la mayoría de ensayos, los medicamentos van

acompañados de un dispositivo electrónico desechable de registro de temperatura. Se deberán seguir las instrucciones al efecto para cada modelo. A continuación, se valida el contenido del envío cotejándolo con el albarán (descripción de las muestras, dosis, nº de envases, lote, caducidad y número de kit si procede). En España sigue siendo aceptable la aplicación del anexo 13” Fabricación de medicamentos en investigación” de las Normas de Correcta Fabricación donde se establece qué información debe constar en el etiquetado, tanto en el embalaje primario como en el secundario. La información deberá figurar al menos en la lengua española oficial del Estado. El etiquetado de los medicamentos en investigación debe garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, y facilitar el uso correcto del medicamento en investigación. Así, el farmacéutico verifica que la etiqueta incluye, como mínimo, los siguientes datos: código del protocolo, número de unidades y forma galénica, vía de administración, nombre de la entidad farmacéutica elaboradora, número de lote, fecha de caducidad, condiciones de conservación y la inscripción “Muestra para investigación clínica” o similar.

Si todo es conforme, el farmacéutico responsable firma y fecha el albarán y procede a confirmar la recepción. Si se produce alguna incidencia en el proceso de recepción se deberá poner la medicación en cuarentena, comunicando la incidencia lo antes posible al monitor responsable del ensayo clínico.

b) Confirmación de la recepción

La forma de confirmación de la recepción se establece en la visita de inicio. Puede ser mediante carta, fax, correo electrónico, IVRS (*Interactive Voice Response*, sistema telefónico automático) o IWRS (*Interactive Web Response System*, página web). Los sistemas IVRS o IWRS requieren una contraseña de acceso unipersonal e intransferible que facilita el monitor al farmacéutico al inicio del ensayo clínico.

c) Registro de entrada

Una vez confirmada la recepción se registra la medicación recibida en el documento de registro específico. Una vez registrada la recepción se incorpora el albarán en el archivo del ensayo clínico con el resto de documentación en papel.

3.3.2. Almacenamiento y conservación de medicamentos

Los medicamentos en investigación se almacenan, según las condiciones de conservación requeridas, en una zona específica separada del resto de medicamentos del Servicio de Farmacia para evitar errores entre medicación habitual y de ensayo, agrupadas por ensayo y ordenada de modo que se facilite su dispensación. El área tiene acceso restringido al personal autorizado en el ensayo clínico.

Se presta atención a las condiciones especiales de conservación, desde temperatura ambiente controlada hasta temperatura de congelación:

- Almacén a temperatura ambiente (entre 15 y 25°C).
- Cámara frigorífica (entre 2 y 8°C).
- Congelador (-20°C).
- Congelador (-80°C).

Para garantizar que los medicamentos en investigación se mantienen a temperatura correcta y que no se producen desviaciones de temperatura se utiliza una sonda de registro continuo de temperatura, conectada a programa informático que permite obtener los registros e implantar control de alarma ante registro de temperatura fuera del rango pre-establecido. Las sondas de registro de temperatura se calibran con una periodicidad mínima bianual, siguiendo las directrices de la normativa española vigente. Cuando la temperatura sale del rango establecido, los medicamentos se ponen en cuarentena, se informa al promotor y se siguen sus instrucciones. Los registros de temperatura y calibraciones de las sondas se archivan y están a disposición de los monitores durante las visitas de monitorización.

Se efectúa control periódico de los stocks y de las caducidades. En caso de extensión del periodo de validez, verificado con un certificado de reanálisis, se procede al reetiquetado correspondiente.

3.3.3. Prescripción de medicamentos

La experiencia ha demostrado la utilidad de un modelo especial de orden médica específico, fácilmente distinguible del resto, que precise todos los datos del modo más simplificado posible. Entre las razones que avalan la necesidad de una prescripción especial se han citado:

- 1) necesidad de distinguir con claridad la dispensación de estos fármacos respecto a los comercializados evitando errores y facilitando su registro en la Base de Datos
- 2) necesidad de que en la prescripción figuren datos del investigador o del protocolo que no se contemplan en el sistema de dispensación general
- 3) archivo separado de estas prescripciones en el Archivo del ensayo

Las prescripciones deben incluir datos del ensayo, del médico prescriptor, del paciente y del medicamento, firma del investigador principal o investigadores colaboradores. En algunos casos el promotor presenta su propia receta, igual para todos los centros participantes. En nuestro caso, se integra dentro del sistema de prescripción electrónica implantado en el hospital, creando una línea de medicación específica para cada uno de los medicamentos del EC, o bien prescripción manual en documento implantado en hospital. En este último caso, para su dispensación en Farmacia, se utiliza un documento denominado "Solicitud Medicamentos Ensayo Clínico" adaptado al ensayo y que incluye toda la información.

En el caso de medicamentos en investigación de quimioterapia onco-hematológica, la prescripción se realiza siempre de forma electrónica (dada la complejidad y riesgo inherente de este tipo de prescripción por esquemas de quimioterapia). Para ello, previo a la prescripción electrónica, es preciso que el farmacéutico responsable diseñe antes del inicio del ensayo el esquema de tratamiento en el aplicativo informático, con la información recogida en el protocolo de ensayo clínico.

3.3.4. Validación de la prescripción

La validación farmacéutica de la prescripción es una parte del proceso farmacoterapéutico, que permite al farmacéutico aportar oportunidades de mejora y prevenir errores de medicación. En el caso de medicamentos en investigación, la validación farmacéutica es imperativa. El farmacéutico verifica que la prescripción se ajusta a lo establecido en el

protocolo, con especial atención al esquema de dosificación y duración del protocolo, contactando con el investigador en caso de identificación de incidencias.

3.3.5. Preparación de medicamentos

Algunos medicamentos en investigación requieren preparación en el Servicio de Farmacia. Esta preparación es conforme a las recomendaciones establecidas por el Ministerio de Sanidad (*“Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria”*) y dota a los servicios farmacéuticos hospitalarios de un conjunto de directrices de obligada observación a la hora de manipular y fraccionar medicamentos fabricados industrialmente para que sean utilizados por los pacientes atendidos en el entorno hospitalario o a los que se dispense medicación en los servicios farmacéuticos propios de la institución.

A efectos aclaratorios, se debe diferenciar entre “fabricación” del medicamento en investigación y “preparación” del mismo para su administración. En el caso de que sea “fabricación” se requiere solicitar a la AEMPS la autorización de fabricación por el Servicio de Farmacia Hospitalaria. Se considera “preparación” y, por tanto, no se requiere esta solicitud específica de autorización de fabricación, los siguientes procesos:

a) Reetiquetado.

b) Reacondicionamiento, cuando consiste en:

- modificación del acondicionamiento secundario de todas las formas farmacéuticas.
- modificación del acondicionamiento primario únicamente para sólidos orales (comprimidos y cápsulas).

Aunque en estos casos no se requiera la autorización, será necesario que, junto con la solicitud de autorización del ensayo clínico, se aporte la siguiente documentación:

- El procedimiento normalizado de trabajo (PNT) en el que se describan detalladamente las modificaciones, tanto del acondicionamiento primario como del acondicionamiento secundario, que se produzcan en los medicamentos en investigación.
- En los casos de modificación del acondicionamiento primario, además se deberá aportar una evaluación del impacto que esta modificación pueda tener en la calidad final del producto, de manera que se justifique la idoneidad del nuevo acondicionamiento primario del medicamento en investigación y el periodo de caducidad y estabilidad del medicamento modificado en su nuevo envase.

c) Reconstitución. La reconstitución se entenderá como un proceso sencillo de:

- disolver o dispersar el medicamento en investigación para la administración del producto al sujeto de ensayo,
- o de diluir o mezclar el medicamento en investigación con alguna otra sustancia usada como un vehículo usado con el propósito de administrarlo (sin ser reenvasado en un nuevo envase). La reconstitución no es la mezcla de diferentes componentes de la formulación, incluyendo la sustancia activa, para producir un medicamento en investigación.

d) Elaboración de fórmulas magistrales y/o preparados oficinales en el Servicio de Farmacia si se trata de fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales; al ser de fórmulas conocidas y descritas en el Formulario Nacional, fabricadas por el Servicio de Farmacia HUMV que está autorizado para su elaboración no se requiere solicitar ninguna autorización de fabricación a la AEMPS, pero se debe proceder de la siguiente manera:

- Adjuntar, junto con el resto de la documentación del ensayo, un documento que referencie la Fórmula Magistral en el Formulario Nacional. Se admite una copia de la página correspondiente del Formulario Nacional en donde conste esta Formulación.
- Reflejarlo en la carta de acompañamiento: en el apartado “Descripción de los procesos realizados por el Servicio de Farmacia”, elegir la opción “Otras” y especificar “Fórmula Magistral tipificada”.

• Solicitud a la AEMPS de la autorización de fabricación/distribución por el Servicio de Farmacia Hospitalaria:

Se exigirá la autorización a la AEMPS para la fabricación total o parcial de medicamentos en investigación en el Servicio de Farmacia cuando el proceso de división y acondicionamiento sea diferente a los citados previamente, por ejemplo, si el Servicio de Farmacia debe elaborar una fórmula magistral no tipificada (no descrita en el Formulario Nacional). Si se diera el caso de que esta fórmula magistral no tipificada, se elaborara de forma habitual en el Servicio de Farmacia, se deberá hacer constar este hecho en el apartado de “comentarios” de la carta de acompañamiento y proporcionar los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del citado tratamiento. También es necesaria la solicitud cuando el/los medicamentos en investigación se distribuyan desde un Servicio de Farmacia Hospitalaria al resto de los centros participantes en el ensayo.

La solicitud a la AEMPS de la autorización de fabricación/distribución por el Servicio de Farmacia Hospitalaria se realiza en el mismo momento en que se realice la presentación de la solicitud de autorización del ensayo clínico, aportando la siguiente documentación:

1. Escrito de solicitud de autorización de fabricación en el que conste:

- Título del ensayo y el nº EudraCT.
- El medicamento en investigación que se desea fabricar y su forma farmacéutica (esto incluye al placebo).
- Servicio de Farmacia en el que se va a realizar el proceso de fabricación.
- Si hay distribución del medicamento en investigación desde un Servicio de Farmacia al resto de los centros participantes. La solicitud ha de ir firmada por PROMOTOR y el responsable del Servicio de Farmacia .

2. Protocolo (o resumen del protocolo): Incluirá información completa sobre las operaciones de fabricación a realizar en el Servicio de Farmacia.

3. Documento equivalente a la parte de calidad del expediente de medicamento en investigación donde conste:

- Las operaciones de fabricación de que se trate: tipos de placebo y enmascaramiento que se pretenden realizar, indicando los medicamentos y formas farmacéuticas a los que se refiere.

- El proceso de fabricación y control, con la documentación correspondiente.
 - La identificación del lugar de fabricación, especificando los locales, el equipo técnico y los medios de control.
4. Conformidad y aceptación del Director del Centro donde se van a realizar las operaciones de fabricación. Esta conformidad es distinta a la Conformidad de la Dirección de centro para la realización del Ensayo Clínico.
5. PNT de distribución de los medicamentos en investigación, cuando el Servicio de Farmacia vaya a enviar los medicamentos a otros centros del ensayo.

Es muy habitual la elaboración del medicamento en investigación en el Servicio de Farmacia en aquellos ensayos en los que se precisa enmascaramiento del medicamento, individualización posológica y/o reconstitución estéril para administración parenteral. Este acondicionamiento requiere la participación del área de farmacotecnia, más frecuentemente del área de farmacotecnia estéril o Unidad de Mezclas (UM) del Servicio de Farmacia. Una vez se confirma la prescripción, el farmacéutico responsable de la UM, la valida e imprime la hoja de preparación y las etiquetas para proceder a su elaboración. En todos los caso, intentamos utilizar hojas de preparación y etiquetas propias del Servicio de Farmacia, así como mantener circuitos ya validados y seguros de preparación, dada la posibilidad de errores. A partir de la hoja de preparación impresa, el personal de la UM acondiciona el material necesario para la preparación:

- El farmacéutico formará al técnico de farmacia en el proceso de elaboración del medicamento y le facilitará todo el material para la preparación de la mezcla, incluyendo la medicación de ensayo clínico, y realizando el doble control antes de la elaboración.
- La medicación de ensayo clínico se preparará en la cabina de seguridad biológica horizontal o vertical en función de su clasificación.
- El técnico prepara la medicación en investigación siguiendo las instrucciones de la hoja de preparación, una vez preparado firma en la hoja de preparación.

Tras la preparación el farmacéutico responsable de la UM realiza la validación de la preparación. Se guardan etiquetas y/o cajas vacías de los medicamentos en investigación preparados, no obstante no se guardan los viales usados, que se destruyen como el resto de medicación del hospital.

En ocasiones, el Servicio de Farmacia participa como miembro no ciego del equipo, lo que obliga a enmascarar la medicación con el objeto de que el investigador no identifique si se trata de medicamento en investigación o placebo. En este caso, el medicamento en investigación se codifica como Medicamento/Placebo, así como el principio activo, de modo que el investigador no lo pueda identificar ni al seleccionar el esquema en el aplicativo informático, ni en la etiqueta de medicación, ni en la hoja de administración.

3.3.6. Dispensación de medicamentos

Una actuación rigurosa en la dispensación de muestras es la aportación fundamental del farmacéutico a la seguridad de los pacientes y al correcto desarrollo de los ensayos clínicos y la esencia misma de nuestra participación en ellos. Para que todo el proceso de dispensación se desarrolle de forma adecuada es preciso que quede reflejado de forma estandarizada en unas normas de dispensación que describan el proceso de dispensación y de registro de datos de la forma más breve y concisa posible. Nuestras normas contemplan un procedimiento

específico de dispensación adaptado para cada ensayo y acordado con el monitor/ investigador, que facilita el proceso y ayuda a minimizar errores y constituye, por tanto, un factor clave para la garantía de la calidad, ya que con ellas se asegura que las sucesivas dispensaciones se realizarán correctamente y se efectuarán los controles y registros necesarios siempre de la misma forma, aunque los realicen personas diferentes.

El desarrollo de un EC en un hospital puede incluir diferentes tipos de pacientes. Ya sean pacientes hospitalizados, pacientes atendidos en un Hospital de Día (pacientes ambulatorios) o pacientes externos (atendidos en la Unidad de Farmacia de pacientes externos), el Servicio de Farmacia es corresponsable de su tratamiento farmacológico integral, incluidos los medicamentos en investigación. La Atención Farmacéutica hospitalaria proporciona un control de calidad en todo el proceso farmacoterapéutico, orientada a minimizar los potenciales errores de medicación en los centros sanitarios.

En el caso de pacientes ambulatorios se les informará sobre el uso adecuado de los medicamentos, especialmente de las condiciones de conservación y normas de administración, relación con las comidas, efectos adversos, alergias, etc. y se les pedirá que devuelvan los envases sobrantes o parcialmente utilizados al investigador, ya que es necesario controlar las muestras dispensadas y muestras devueltas para valorar el grado de cumplimiento del tratamiento. Este aspecto es de gran trascendencia en el desarrollo del ensayo, ya que el fallo en la adherencia y del cumplimiento farmacoterapéutico puede influir decisivamente en los resultados del ensayo clínico.

La dispensación de medicamentos en investigación en el hospital puede responder a tres modalidades: de forma individualizada directamente al paciente, de forma individualizada al equipo investigador o bien en lotes. En cualquiera de los casos, se deben cumplir los pasos de verificación, registro y archivo.

a) Dispensación directa al paciente en el Servicio de Farmacia

Si la medicación en investigación no requiere preparación por parte del Servicio de Farmacia, se realiza la dispensación según si paciente está ingresado o no;

- Si el paciente es ambulatorio y no está ingresado acude a la correspondiente Unidad de Pacientes Externos del Servicio con la orden médica de muestras en investigación (que le habrá prescrito el médico investigador) para recoger la medicación en investigación. En el Servicio de Farmacia HUMV, en consultas, utilizamos prescripción electrónica.

- Si el paciente estuviera ingresado en el hospital, la validación de la orden médica correspondería al farmacéutico responsable de la unidad y se integraría dentro de los circuitos habituales de dispensación del hospital, individualizada a la unidad clínica desde el almacén general o bien desde sección de dispensación en dosis unitaria. En cualquiera de los casos, la validación de estas prescripciones las efectúa el farmacéutico de cada una de las secciones del Servicio de Farmacia que previamente han sido formados en las características del ensayo, protocolo y los medicamentos que incluye el EC por el farmacéutico responsable de SEC.

Si la medicación en investigación requiere preparación en el Servicio de Farmacia, tras la validación de la orden médica y preparación por el farmacéutico de la Unidad de Mezclas, se realiza la dispensación al personal del Hospital de día o de la Unidad de Hospitalización, en función de donde se administre el tratamiento.

En ocasiones, cuando la medicación es ciega, cada envase de medicamento está enumerado e identificado por número de kit específico que es asignado al paciente por un sistema informático del promotor, por tanto, para su dispensación y/o elaboración por el Servicio de Farmacia además de la orden médica es necesario el documento generado por este sistema informático con el número de kit asignado.

El farmacéutico registra el medicamento dispensado y/o elaborado, número de unidades, lote y fecha de caducidad para garantizar trazabilidad de la medicación desde la prescripción hasta la dispensación en este caso. Finalmente, registra y firma la dispensación, archivándose en el Archivo de Farmacia del EC, en el apartado de prescripciones y dispensaciones. El registro permite conocer los pacientes que han recibido un determinado lote de fármaco y su fecha de caducidad, número de aleatorización, tratamiento, fecha y cantidad dispensada, así como facilitar la contabilidad de las muestras y el control del cumplimiento terapéutico

Para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19 y garantizar el acceso de los pacientes a la medicación del ensayo en las mismas condiciones en las que se estaba dando, se han aplicado medidas excepcionales en los ensayos clínicos como son:

- Dispensación de mayor cantidad de medicación para cubrir un periodo mayor de tratamiento.

- Dispensación a una persona autorizada por el paciente del ensayo de un tratamiento que deba tomarse en casa o el envío desde el Servicio de Farmacia del tratamiento al domicilio del paciente cuando sus circunstancias lo hagan aconsejable, y tras asegurarse la conservación del tratamiento durante el transporte y la comunicación con el paciente que permita la recepción y adecuada administración del mismo.

Cualquiera de las medidas excepcionales que se adopten, deben quedar debidamente documentada en el archivo del ensayo. Su aplicación no requiere aprobación previa caso por caso como modificación sustancial por la AEMPS ni por el CEIm y tampoco la notificación individual de incumplimientos graves que conlleven.

b) Dispensación al investigador por paciente

El proceso es exactamente igual que el descrito en el apartado anterior. Por ejemplo, se dispensa de forma individualizada a investigador o miembros de su equipo cuando se requiere que la administración del medicamento sea en el hospital por personal enfermería específicamente entrenado.

c) Dispensación al investigador por lote

Es lo que llamamos en el Servicio de Farmacia “Dispensación en bloque”, cuando al investigador o un miembro del equipo se le dispensa toda la medicación recibida en cada envío recepcionado en el Servicio de Farmacia. Desde el Servicio de Farmacia se contacta con el investigador o con quien delegue, informándole de la recepción del ensayo clínico correspondiente y que puede acudir al Servicio de Farmacia para su recogida. En el documento de dispensación se deja reflejada tanto la fecha y hora de recepción de la medicación como la fecha, hora de dispensación y datos de a quien se dispensa.

3.3.7. Devolución de medicamentos

El investigador debe de revisar la adherencia al tratamiento del paciente. El paciente debe devolver la medicación sobrante o los envases vacíos la medicación dispensada al paciente al equipo investigador.

3.3.8. Monitorización y seguimiento del EC

Durante las visitas de seguimiento, el Servicio de Farmacia pone a disposición del monitor toda la documentación relacionada con la gestión del ensayo clínico en el servicio de farmacia:

- Documentos generados en la recepción de la medicación (acuses de recibo, confirmaciones en IVRS/ IWRS...).
- Registros de temperatura.
- Hojas de prescripción / dispensación.
- Hojas de preparación, si procede.
- Informes y listados relacionados con el ensayo: existencias, entradas y salidas.

Toda la documentación se puede fotocopiar a excepción de las hojas de prescripción / dispensación y preparación por estar identificadas con los datos del paciente.

Además, el monitor puede revisar las existencias disponibles, también la medicación en cuarentena por caducidad.

3.3.9. Destrucción de medicamentos

En el Servicio de Farmacia se desechan los restos de medicamentos en investigación elaborados en la UM, de acuerdo con el protocolo de gestión de residuos del hospital. Excepcionalmente, cuando no sea posible devolver al promotor la medicación en investigación no usada, se podrá destruir en el Servicio de Farmacia, para ello el monitor contabilizará las muestras a destruir y completará el formulario de destrucción propio del ensayo clínico, el farmacéutico responsable de SEC revisará y firmará el formulario y destruirá siguiendo el protocolo de gestión de residuos del hospital.

3.4. Procesos de fase final

3.4.1. Cierre del Ensayo Clínico

La visita de cierre es la última visita del monitor al Servicio de Farmacia y en ella se revisa el Archivo de Farmacia que, generalmente, una vez cerrado el ensayo, se unifica y pasa a formar parte del Archivo del Investigador, quedando documentada la retirada y unificación del Archivo de Farmacia del Servicio, así como su finalización.

Durante la visita, el farmacéutico procede a realizar el registro de finalización del ensayo clínico, indicando en el informe final:

- Número de pacientes incluidos
- Número de recepciones/ dispensaciones/destrucciones/devoluciones
- Fecha y motivo de cierre del ensayo en el Hospital
- Fecha de unificación de archivo

Bibliografía

1. Real Decreto 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. BOE núm. 177, de 25 julio
2. 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 Clínica con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm. 307, de 24 de diciembre.
3. Normas de Buena Práctica Clínica. CPMP/ICH/135/95. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo
4. Fabricación de medicamentos en investigación (anexo 13). En: Directiva 2003/94/CE de la Comisión de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. DOCEL 262/22, de 14 de octubre.
5. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dirección General De Cartera Básica De Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
6. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. Versión 13, de 30 de noviembre de 2020. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf> (acceso 7 abril 2021)
7. Ensayos Clínicos. Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. Primera edición: Mayo, 2017. ISBN: 978-84-697-3116-1. Depósito Legal: M.14276-2017.

CAPÍTULO 20. INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN MEDICINA

Pablo Menéndez Fernández-Miranda. Médico residente de radiodiagnóstico en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Enrique Marqués Fraguela. Facultativo especialista en el área de radiofísica en el Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Pablo Sanz Bellón. Médico residente de radiodiagnóstico en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Marta Drake Pérez. Médico facultativa especialista en el área de radiodiagnóstico en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Andrés González Mandly. Médico facultativo especialista en el área de radiodiagnóstico y jefe de servicio del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

1. INTRODUCCIÓN

Las publicaciones en medicina referentes a sistemas de inteligencia artificial (IA) se han multiplicado de forma exponencial en las últimas dos décadas y, especialmente, en el último lustro. Sin embargo, la IA es un campo tan antiguo o tan nuevo, como los ordenadores personales. Sus orígenes se remontan al verano de 1956, cuando John McCarthy acuñó por primera vez el término IA en una conferencia en Dartmouth, EEUU, tan solo 5 años más tarde de la comercialización de la primera computadora personal. La explicación que subyace al hecho de que esta disciplina no hubiera protagonizado incursiones de relevancia en el campo de la medicina hasta los últimos años, se encuentra en que no fue hasta la primera década del siglo XXI, cuando la industria de los videojuegos desarrolló las unidades de procesamiento gráfico o GPUs, que incrementaron de forma sustancial la capacidad de cómputo y abrieron la posibilidad a entrenar redes profundas. Fue este hecho junto al nacimiento del *Big Data* – obtención y almacenamiento de grandes cantidades de datos – los puntos clave que situaron a la IA y, en concreto al *Machine Learning* (ML), a la vanguardia de la investigación en medicina.

2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La IA se define como la capacidad de las máquinas de simular funciones cognitivas humanas. El primer abordaje para lograrlo, dio lugar a lo que se denominó IA simbólica o IA guiada por el conocimiento, que experimentó su mayor auge en la década de los años 1980 con la aparición de los sistemas expertos (Fig.1).

INTELIGENCIA ARTIFICIAL

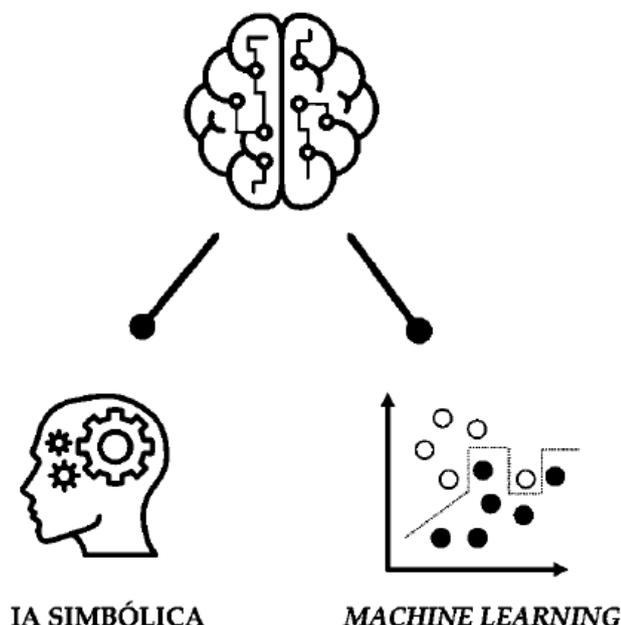


Figura 1: Los algoritmos de Inteligencia Artificial se pueden dividir en dos grandes grupos: los sistemas expertos o IA simbólica y el *Machine Learning* o IA guiada por datos.

Esta aproximación se basaba en la idea de que una inteligencia artificial que alcanzara el nivel de la inteligencia humana, podría lograrse a través de la programación de algoritmos que simularan la toma de decisiones de un humano experto. Un ejemplo conocido de este tipo de IA, fue Mycin, un popular sistema experto orientado al diagnóstico y tratamiento de enfermedades comunes desarrollado por la Escuela de Medicina de Stanford. Mycin fue programado con cerca de 500 reglas que trataban de emular la toma de decisiones que llevaría a cabo un humano experto.

Los sistemas expertos aportaron soluciones eficaces a problemas lógicos, sin embargo, problemas no resolubles mediante reglas explícitas, como el reconocimiento de imágenes o el del propio lenguaje, resultaban aún inabordables.

El segundo abordaje se denominó *Machine Learning* o IA guiada por datos, y surge de la pregunta que en 1950 se formuló Alexander Turing acerca de si un ordenador podría aprender por sí mismo y adquirir conocimiento original. El ML supuso un cambio de paradigma. Ahora, los algoritmos no se programarían con reglas explícitas, como en el caso de la IA simbólica, sino que los algoritmos se programarían para que fueran capaces de aprender esas reglas a partir de la exposición a ejemplos resueltos, es decir, se entrenarían con datos. Una vez extraídas las reglas, estas se aplicarían a la resolución de problemas nuevos, lo que se denomina generalizar. Desde los años 1980, el campo del *Machine Learning* se ha postulado como el principal en la IA.



Figura 2: Cambio de paradigma que supuso el *Machine Learning*, ya no se programan los sistemas con reglas explícitas, sino que se entrenan algoritmos que son capaces de extraer esas reglas.

3. MACHINE LEARNING

El *Machine Learning*, traducido como aprendizaje automático, es el campo de la IA que como se indicó anteriormente, se basa en la búsqueda de métodos para dotar a las máquinas de capacidad de aprendizaje.

Pongamos un ejemplo aplicado a la medicina: distinguir entre radiografías de COVID-19 y radiografías normales. En la fase de aprendizaje, al igual que haría un radiólogo, el sistema de IA trataría de aprender la llamada frontera de decisión, es decir, los hallazgos que propiciarían la clasificación de las radiografías en una de las categorías propuestas (COVID-19 o control). Posteriormente, se aplicaría esa frontera de decisión a nuevas imágenes, siendo así capaz de realizar la tarea de diagnóstico. En otras palabras, al igual que los seres humanos, los sistemas de ML aprenden extrayendo reglas a partir de ejemplos conocidos.

En este ejemplo se puede apreciar una de las características más importantes que aporta el ML con respecto a la IA simbólica. Si quisiéramos realizar la misma tarea con un sistema de IA simbólica, un experto debería encontrar y codificar un conjunto de reglas que, bajo su criterio, permitieran distinguir las dos clases de radiografías. Sin embargo, debemos tener en cuenta que, a menudo, en los problemas médicos no existen reglas definidas y que el conocimiento humano no es completo y es, a veces, incorrecto. Además, el conocimiento humano es en ocasiones intuitivo y difícilmente formulable en una serie de reglas lógicas. Frente a la IA simbólica, el ML no requiere de la definición de reglas por un ser humano y por ello, no presenta los problemas descritos.

3.1. Algoritmos de Machine Learning en función del grado de intervención del humano

Los algoritmos de *Machine Learning* se clasifican en función del grado de intervención del humano en el aprendizaje. De esta forma se distinguen los siguientes tipos:

3.1.1. Supervisado

Estos algoritmos se aplican principalmente en tareas de clasificación o segmentación. En este abordaje, se utilizan datos para el entrenamiento del algoritmo que han sido etiquetados o segmentados por un ser humano, de modo que el aprendizaje se encontrará condicionado por dichas elecciones.

En un ejemplo de clasificación de radiografías de tórax pertenecientes a paciente con COVID-19 o sanos, las radiografías utilizadas durante el entrenamiento deberían ir acompañadas por la etiqueta COVID-19 o control. El algoritmo aprenderá a identificar las características distintivas del COVID-19 a partir de la exposición a esos datos etiquetados.

3.1.2. No Supervisado

En este tipo de algoritmos no es necesario disponer de datos de entrenamiento etiquetados. Estos sistemas son capaces de aprender patrones de similitud en los datos que permiten su agrupación en diferentes categorías abstractas (*clustering*), para posteriormente intentar darle un sentido a las agrupaciones.

Continuando con el ejemplo propuesto de clasificación de radiografías COVID-19, un algoritmo de ML no supervisado partiría de las imágenes sin etiquetar y trataría de agruparlas en función de patrones extraídos automáticamente. Posteriormente un humano analizaría las categorías de clasificación propuestas por el algoritmo y trataría de encontrar su sentido.

Una de las grandes ventajas de los sistemas no supervisados es que permiten aprender aspectos nuevos sobre el problema. Quizás en el ejemplo anterior, un análisis a posteriori podría revelar diferentes pronósticos entre las clases propuestas, habiendo encontrado de forma automática el algoritmo un patrón que permite predecir la evolución.

3.1.3. Por refuerzo

Basado en el aprendizaje conductista, estos algoritmos aprenden obteniendo un refuerzo o recompensa cuando toman decisiones correctas. En este caso, no es necesario preparar un conjunto de datos de entrenamiento, sino que solo se requiere de la definición de una métrica que otorgue a cada estado obtenido por el algoritmo una puntuación, de modo que el algoritmo tratará de encontrar los estados que optimicen dicha puntuación.

Un ejemplo sencillo, se podría encontrar en los sistemas de IA que aprenden a jugar a juegos de mesa. Los algoritmos entrenados para jugar al ajedrez son, en muchos casos, algoritmos de ML que aprenden por refuerzo, tratando de maximizar una métrica que tiene tres posibles resultados: -1 (partida perdida), 0 (partida empatada) y 1 (partida ganada).

Por último, es importante señalar que existe un cuarto tipo de aprendizaje que combina aprendizaje supervisado y aprendizaje no supervisado, ya que utiliza para su entrenamiento datos etiquetados y no etiquetados. Esta técnica recibe el nombre de aprendizaje semi-supervisado, y da lugar en ocasiones a confusión con el aprendizaje por refuerzo, sin embargo son conceptos completamente diferentes.

3.2. Algoritmos de Machine Learning en función de la forma de representación interna

Como se ha indicado previamente, el objetivo principal de los algoritmos de ML es el de extraer un conjunto de reglas que permitan resolver una tarea concreta a partir de ejemplos conocidos, cumpliendo la premisa de que esas reglas sean aplicables a nuevos casos, es decir, que permitan generalizar el conocimiento. Existen dos técnicas para lograrlo:

3.2.1. Basados en instancias

Se establece una métrica que permite medir la similitud entre los datos de entrenamiento y datos nuevos a los que tengamos que aplicar el algoritmo. De esta forma, un dato nuevo se clasificará dentro de la categoría a la que pertenezcan los datos más parecidos. Un ejemplo es la técnica de los K-vecinos más cercanos. Para decidir si una radiografía sin diagnóstico pertenece a la clase COVID o control, se proyecta en el espacio de características y se examina su distancia a aquellas radiografías que fueron almacenadas por el sistema inicialmente, deduciendo que pertenece a la clase de las radiografías a las que más se parezca, con las que más características comparta.

3.2.2. Basados en modelos

Se extrae un modelo a partir de los datos de entrenamiento. El sistema no almacena los datos de entrenamiento, sino ciertas transformaciones que permiten resolver la tarea para la que está diseñado el algoritmo. En el ejemplo de clasificación de radiografías, una red neuronal artificial sería capaz de generar fronteras de decisión y determinar cuáles son las regiones que ocupan las distintas clases de radiografías.

3.3. Algoritmos de Machine Learning en función de la forma de delimitar las fronteras de decisión

3.3.1. Modelos de regresión

Basados en la aplicación de los principios de la estadística al análisis de datos, están considerados como la puerta de entrada al ML. Uno de los más famosos es la regresión logística binaria. En ella, se puede distinguir entre dos clases encontrando los coeficientes óptimos por los que multiplicar las diferentes variables independientes para obtener la variable dependiente, es decir, se trata de ajustar una curva.

3.3.2. Métodos de Kernel

Consisten en un grupo de algoritmos de clasificación. El más conocido es el *Support Vector Machine* (SVM). Tienen como objetivo encontrar un límite de decisión en la forma de un hiperplano que permite separar los datos de entrenamiento en dos subespacios correspondientes a las dos categorías de entrenamiento. La clasificación de nuevos datos consistiría en determinar el subespacio al que pertenecen.

3.3.3. Modelos basados en árboles de decisión

Los árboles de decisión son estructuras en forma de diagrama de flujo que permiten clasificar en función de una serie de condiciones que ocurren de forma sucesiva. Existen técnicas que

tratan de ensamblar varios árboles de decisión entrenados con diferentes muestras de los datos de entrenamiento, que reciben el nombre de bosques aleatorios.

Otro ejemplo de un algoritmo de este tipo, son las máquinas de aumento de gradiente, que de manera similar a los bosques aleatorios, ensamblan varios modelos de predicción débiles, generalmente árboles de decisión, para obtener un modelo de mayor potencia predictiva. Utilizan el impulso de gradiente: una forma de optimizar cualquier modelo de aprendizaje automático mediante el entrenamiento iterativo, desarrollando nuevos modelos que se especializan en abordar los puntos débiles de los modelos anteriores. Este algoritmo es hoy en día uno de los mejores para lidiar con datos no perceptuales. Junto con el aprendizaje profundo, es una de las técnicas más utilizadas en competiciones de *Kaggle*. Habitualmente, el aumento de gradiente es el más utilizado para problemas donde los datos están estructurados y para problemas de aprendizaje superficial, mientras que el aprendizaje profundo se utiliza para problemas de percepción, como la clasificación de imágenes.

3.3.4. Redes neuronales primitivas

Frank Rosenblatt creó en 1958 el perceptrón o neurona artificial o unidad básica de inferencia, en forma de discriminador lineal.

Esta unidad elemental está inspirada en las neuronas biológicas. Al igual que en estas, una neurona artificial recibe una o más entradas y las pondera con unos pesos, para producir una salida. Cada entrada se pondera por separado y su suma se pasa a través de una función no lineal conocida como función de activación. Sin la función de activación, la red neuronal solo podría resolver problemas lineales. Estas funciones son equivalentes a las que determinan los potenciales umbral de activación de las neuronas biológicas.

3.3.5. Deep Learning o aprendizaje profundo

Para problemas muy simples, una sola neurona puede ser suficiente, sin embargo los problemas de la vida real suelen requerir de representaciones más complejas de los datos y sus relaciones. Para ello se agrupan varios perceptrones simples en lo que se denomina red neuronal o perceptrón multicapa.

Una red neuronal artificial esta formada por múltiples capas que permiten resolver problemas no lineales, definiéndose como un aproximador universal, lo cual es la principal limitación del perceptrón simple. Estas capas se organizan en una capa de entrada, un conjunto de capas ocultas y una capa de salida. Un ejemplo sería las puertas lógicas: *AND* y *OR* sólo requieren de definir una frontera de decisión lineal y se pueden implementar con un perceptrón simple, mientras que la puerta *XOR* requiere de un perceptrón multicapa dado que se necesita más de una frontera de decisión.

Con el incremento de la capacidad de cómputo, se abrió la posibilidad de entrenar redes con muchas capas, dando lugar a un subconjunto de algoritmos de ML que se denominó *Deep Learning* (DL) o aprendizaje profundo.

Dentro del DL, se distinguen varios tipos de redes neuronales: redes convolucionales, redes recurrentes, redes adversarias, etc. Dentro de estas, cabe destacar las redes densas, en la que cada neurona de la red se encuentra conectada con todas las neuronas de la capas siguiente, y las redes convolucionales, que constituyen una de las arquitecturas más utilizadas en medicina.

3.3.6. Redes Neuronales Convolucionales

Las redes neuronales convolucionales se consideran el estado del arte en visión artificial desde 2012, cuando vencieron a sus competidores en la competición de reconocimiento de imágenes *ImageNet*.

Las redes neuronales convolucionales se basan en la extracción de mapas de características de las imágenes utilizando una serie de filtros aprendidos por la propia red durante el entrenamiento. Para extraer las características la red aplica estos filtros aprendidos a las imágenes a través de la operación matemática de convolución, de ahí el nombre que reciben estas redes.

Con el fin de reducir la dimensionalidad del modelo y la complejidad del mismo, este tipo de redes utilizan además de la operación de convolución otras operaciones de reducción espacial de los mapas de características llamadas *pooling*.

Finalmente, las características extraídas son dadas como entrada a una red neuronal densa que actúa como clasificador.

El hecho de que estas redes realicen una extracción automática de las características representa un gran paso con respecto a los algoritmos clásicos de visión artificial, en los que un experto debía extraer manualmente las características para resolver el problema y luego utilizarlas como entrada para el clasificador.

4. ENTRENAMIENTO DE ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING

El proceso de entrenamiento consiste en el autoajuste de los parámetros de la red a través de un proceso repetitivo que comienza con el cálculo de las predicciones del algoritmo para el conjunto de datos de entrenamiento, continua con el cálculo del error de dichas predicciones comparándolas con la etiqueta de cada dato, y prosigue con el ajuste de los parámetros en la manera en que permita reducir el error. Esto se consigue gracias a la técnica matemática del descenso de gradiente y al algoritmo de retropropagación, y cada uno de esos ciclos recibe el nombre de época.

Es importante distinguir entre parámetros, que son los pesos y los sesgos que se fijan automáticamente durante el entrenamiento, y los hiperparámetros, que son aquellos ajustes que define el desarrollador antes de comenzar el entrenamiento.

Uno de los problemas que presentan estos algoritmos, es el del sobre-entrenamiento u *overfitting*. Esta situación ocurre cuando el sistema memoriza los datos de entrenamiento no siendo capaz de generalizar su conocimiento a datos nuevos. Para evitarlo, se utiliza en el entrenamiento, además del conjunto de datos de entrenamiento, un conjunto de datos que recibe el nombre de validación. Cuando las métricas de entrenamiento y validación dejan de evolucionar de forma paralela, sabremos que el algoritmo está cayendo en sobre-entrenamiento.

Por último, se utilizará un tercer conjunto de datos llamado de test, que permitirá evaluar el resultado final del modelo.

Bibliografía

1. Chollet F. (2018). *Deep Learning with Python*. Manning Publications Co.
2. Collen M. F. (1994). The origins of informatics. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*, 1(2), 91–107.
3. Dias, R., & Torkamani, A. (2019). Artificial intelligence in clinical and genomic diagnostics. *Genome medicine*, 11(1), 70.
4. European Society of Radiology (ESR) (2019). What the radiologist should know about artificial intelligence - an ESR white paper. *Insights into imaging*, 10(1), 44.
5. Jones, L. D., Golan, D., Hanna, S. A., & Ramachandran, M. (2018). Artificial intelligence, machine learning and the evolution of healthcare: A bright future or cause for concern?. *Bone & joint research*, 7(3), 223–225.
6. Choudhury, A., & Asan, O. (2020). Role of Artificial Intelligence in Patient Safety Outcomes: Systematic Literature Review. *JMIR medical informatics*, 8(7), e18599.
7. Montani, S., & Striani, M. (2019). Artificial Intelligence in Clinical Decision Support: a Focused Literature Survey. *Yearbook of medical informatics*, 28(1), 120–127.
8. Shortliffe E. H. (1977). Mycin: A Knowledge-Based Computer Program Applied to Infectious Diseases. *Proceedings of the Annual Symposium on Computer Application in Medical Care*, 66–69.
9. Turing A.M. (1950). Computing Machinery and Intelligence. *Mind*, 59(236), 433-460.
10. West, E., Mutasa, S., Zhu, Z., & Ha, R. (2019). Global Trend in Artificial Intelligence-Based Publications in Radiology From 2000 to 2018. *AJR. American journal of roentgenology*, 213(6), 1204–1206.

CAPÍTULO 21. INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE CANTABRIA – UNIDAD DE TERAPIA CELULAR

José Luis Arroyo, MD, PhD. Director Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria – Fundación Marqués de Valdecilla.

Oscar M Pello, PhD. Responsable del procesamiento de progenitores hematopoyéticos y la terapia celular; Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria – Fundación Marqués de Valdecilla.

El Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria (BSTC) tiene como misión fundamental garantizar la disponibilidad de componentes sanguíneos, tejidos, progenitores hematopoyéticos y leche materna, de máxima calidad y seguridad biológica, en toda la red hospitalaria de la comunidad. Recientemente, además, ha incorporado la Unidad de terapia celular (área de producción) para el desarrollo y soporte tecnológico del tratamiento e investigación con terapias avanzadas.

Desde el BSTC se considera la investigación como una actividad estratégica integrada en la propia actividad asistencial, para que el conocimiento que se genera del propio desarrollo de nuestros procesos, pueda ser incorporado rápidamente en los mismos. De esta forma, asistencia e investigación se alimentan de forma continua y bidireccional, contribuyendo así a la mejora en la calidad de nuestros servicios, en la seguridad de los componentes sanguíneos y tejidos, y en definitiva en una mejor asistencia clínica.

Por la propia naturaleza de la mayoría de las actividades, el BSTC actúa como intermediario de un producto biológico (sangre, tejidos, leche, células) y las unidades clínicas que lo aplican. Además, la posibilidad de disponer cientos o miles de muestras y de datos de donantes, hace que el BSTC pueda adquirir un papel trascendente como colaborador de otros grupos de investigación que requieren, disponer de cohortes grandes y bien caracterizadas de individuos sanos, para llevar a cabo investigación biomédica.

Áreas de investigación en BSTC:

- Componentes sanguíneos: obtención, procesamiento y uso clínico
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Terapias celulares
- Banco de leche

1. COMPONENTES SANGUÍNEOS: OBTENCIÓN, PROCESAMIENTO Y USO CLÍNICO

Las técnicas de obtención y procesamiento de la sangre y posterior fraccionamiento en los distintos componentes sanguíneos, están en continua evolución y desarrollo. En este campo, la investigación se centra fundamentalmente en mejorar la calidad y seguridad de los componentes sanguíneos. Algunos focos de interés:

1.1. Técnicas de reducción de patógenos (componentes más seguros)

Son el paradigma de las medidas proactivas encaminadas a disminuir el riesgo de infección transmitida por transfusión.

En general, estas técnicas, actualmente sólo aplicables a plasma o plaquetas, consisten en añadir un agente fotoactivo (azul de metileno, riboflavina o amotosaleno) al componente sanguíneo, que al ser sometido a una fuente de iluminación, se activa e interacciona por distintos mecanismos con el material genómico de los posibles agentes patógenos existentes en esa unidad, inactivándolos e impidiendo su replicación y, por tanto, su transmisión a través de la transfusión. Frente a su beneficio (han demostrado ser especialmente eficaces en la inactivación de bacterias y virus con envoltura), se deben valorar sus inconvenientes, fundamentalmente la posible merma en la calidad del componente y el consecuente menor rendimiento transfusional y/o eficacia clínica.

En este escenario, nuestro grupo ha publicado recientemente un estudio en que se valoraba la eficacia clínica en el tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica mediante recambios plasmáticos con plasma fresco congelado con y sin tratamiento de inactivación. Actualmente, además, estamos abordando otro estudio junto con el grupo de investigación de economía de la salud e intervenciones sanitarias de IDIVAL, para evaluar otro de los teóricos inconvenientes de estas técnicas, cuál es el coste asociado a los procesos.

1.2. Elaboración de nuevos componentes

Tanto para uso transfusional como no transfusional, que nos permita poder dar respuesta a nuevas necesidades terapéuticas.

Buen ejemplo de ello es el desarrollo del programa de obtención de plasma de donante convaleciente COVID-19 (PDCC). Al no existir tratamientos específicos eficaces para abordar la enfermedad por SARS-CoV-2, el establecimiento de la pandemia requirió de medidas sanitarias urgentes encaminadas a reducir el riesgo de transmisión de la infección. Los antecedentes históricos de tratamiento con plasma convaleciente en otras infecciones víricas, e incluso experiencias previas con otros coronavirus, hizo que ya desde el principio, se sugiriera desde la OMS que el plasma procedente de paciente convaleciente COVID pudiera ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para la COVID-19, e instaba a su aplicación en el contexto de ensayos clínicos y / o estudios observacionales desarrollados localmente. Así, desde el BSTC en marzo 2020 desarrollamos el programa de obtención de PDCC promoviendo la participación en 2 estudios clínicos:

- **PRODUCCIÓN DE PLASMA HIPERINMUNE DE DONANTES CONVALECIENTES COVID-19 (ConPlas-19).** Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro. Participante: HUMV.
- **PROYECTO PLACOV: TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA GRAVE POR COVID-19 CON PLASMA HIPERINMUNE DE PACIENTES CONVALECIENTES (PHC).** Estudio observacional promovido desde el BSTC en el que participan todos los hospitales del SCS. Aprobado 6 abril 2020.

Como resultado de estos estudios, se han realizado más de 600 donaciones de plasma y realizados > 500 transfusiones a pacientes COVID-19. EL primer análisis ha demostrado que se trata de un componente seguro que aporta beneficios en los casos en los que el producto

tiene alto título de anticuerpos neutralizantes y se transfunde en las primeras horas tras aparición de los síntomas.

1.2.1. Producción de componentes sanguíneos para uso no transfusional

La preparación de componentes sanguíneos o derivados de los mismos para ser utilizados fuera del ámbito transfusional, está cobrando una relevancia de crecimiento exponencial en la actividad de muchos de los centros de procesamiento de nuestro entorno, incluido el nuestro. Estos productos, entre los que se incluyen el Plasma Rico en Plaquetas (PRP), los colirios de suero autólogo o los selladores de fibrina (fibril glue), son de origen mayoritariamente autólogo y se están utilizando como herramienta terapéutica de forma tópica en numerosas especialidades.

La única definición defendida consistentemente en la literatura, define el PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/ μ L).

El plasma rico en plaquetas: El PRP se puede obtener de forma manual mediante “técnica abierta” o mediante kits desechables con “técnica cerrada”. Existen al menos 16 sistemas comerciales de separación de plaquetas, y han sido descritas diversas técnicas (diferente velocidad de centrifugación, doble centrifugación, etcétera). Dependiendo del sistema empleado, las concentraciones de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y factores de crecimiento pueden variar. La Agencia Española del medicamento da al PRP la consideración de medicamento. Los campos en los que se ha aplicado el PRP son amplios, abarcando usos en odontología y cirugía máxilofacial, traumatología, medicina deportiva y reumatología, cirugía plástica, medicina estética, oftalmología, cirugía vascular, neurocirugía, otorrinolaringología, urología, quemados, dermatología o cirugía torácica.

Los datos disponibles en la bibliografía ponen de manifiesto una gran variedad en la composición (tipo de PRP), indicación, dosis e incluso modo de administración de este tipo de tratamiento, lo que hace muy difícil extraer conclusiones sobre eficacia clínica y seguridad.

En el BSTC se produce PRP desde hace más de 15 años. En 2015 se rediseñó el procedimiento de obtención con 2 objetivos fundamentales: 1) Automatizar el proceso de producción para obtener PRP estandarizado de alta calidad, 2) Iniciar estudios clínicos en el entorno de SCS que sirvieran para establecer su utilidad terapéutica. Aunque el primer objetivo se cumplió, lamentablemente no se ha realizado hasta la fecha estudios de calidad a nivel regional, a pesar de que cada año se tratan 500 -700 pacientes con este producto.

El colirio de suero autólogo: La presencia en el suero sanguíneo de proteínas, factores de crecimiento, y la vitamina A, entre otras sustancias, que están presentes en la película lagrimal y que son importantes para la regeneración y la proliferación de las células epiteliales tanto de la córnea como de la conjuntiva, han hecho que desde hace años se investigue sobre el uso de derivados sanguíneos para uso tópico en tratamiento de lesiones de superficie ocular. El uso de estos colirios está indicado especialmente en casos severos de ojo seco, úlceras corneales, defecto epitelial corneal persistente y en erosiones epiteliales corneales recurrentes.

Para su preparación, se extrae sangre al paciente, se centrifuga y en campana de flujo laminar para asegurar la esterilidad, se obtiene la fracción de suero autólogo del preparado. Posteriormente, se diluye con suero fisiológico y se envasa en viales de colirio estériles.

Otra opción es la preparación de *colirios alogénicos* en contexto de ensayos clínicos. En estos momentos, estamos llevando a cabo la validación para la producción de colirio a partir del lisado de plaquetas de sangre cordón umbilical, con objeto de poder participar en un ensayo clínico promovido por el Banc de sang e teixits de Barcelona para evaluar su eficacia en el tratamiento de patologías de la superficie ocular que cursan con defectos epiteliales persistentes y refractarios.

Otras áreas de gran interés en investigación dentro del campo de la producción de componentes:

1.3. Sangre artificial

El interés por encontrar un sustituto de la sangre ha sido continuo en las últimas décadas. Los abordajes han sido varios: 1- fabricación de fármacos sustitutos; 2- procesamiento de componentes sanguíneos caducados o de origen animal como fuente de hemoglobina susceptible de ser encapsulada en vehículos pseudo - celulares artificiales y 3- la expansión in vitro de componentes celulares sanguíneos a partir de células madre (embrionarias, adultas multipotentes y células IPS). Este último, fundamentalmente a partir de células progenitoras hematopoyéticas, es la opción que actualmente parece más prometedora. En este contexto se ha avanzado de forma significativa, pero para que realmente se convierta en una alternativa real a la producción y utilización de los componentes sanguíneos clásico, se debe avanzar sobre 3 retos: 1) inducir la proliferación masiva de progenitores hematopoyéticos para alcanzar cantidades de hematíes similares a las que se aportan con un CH convencional (aproximadamente 2 billones), 2) obtener en estas células una maduración completa hasta el estadio final del hematíe (enucleación), 3) establecer la producción industrial en condiciones compatibles con las Normas de correcta fabricación (GMP).

1.4. La revolución “ómica”

Aunque tradicionalmente, los cambios bioquímicos experimentados en los hematíes durante el almacenamiento han sido estudiados y evaluados mediante ensayos enzimáticos que proporcionan información sobre unos pocos parámetros metabólicos, la revolución “ómica” va a ofrecer en los próximos años una enorme posibilidad de profundizar en la fisiología celular a múltiples niveles: genómica, transcryptómica, metabolómica y proteómica. De todas ellas, teniendo en cuenta que el hematíe no contiene ADN, ARN, ni sintetiza por tanto proteínas, pero que sí que es metabólicamente muy activo, la metabolómica se está perfilando como una técnica muy prometedora en este campo.

Basada en la combinación de cromatografía y espectrometría de masa, puede cuantificar simultáneamente miles de metabolitos, incluyendo aminoácidos, azúcares, lípidos, así como muchas otras moléculas. Es de prever que en los próximos años aporte valiosa información sobre los procesos que constituyen la lesión de almacenamiento, su repercusión clínica e incluso sobre las variables individuales que influyen en la viabilidad y funcionalidad de los hematíes tras ser transfundidos. Por su parte, la proteómica está siendo ampliamente aplicada en el estudio de la plaqueta, p.e para conocer los cambios moleculares provocados por las técnicas de reducción de patógenos.

1.5. Nuevos materiales: Plastificantes

El uso generalizado de bolsas de plástico para almacenamiento de sangre, supuso un avance trascendental en la cadena de obtención y procesamiento de sangre en los años 60.

El PVC (cloruro de polivinilo) ha sido y sigue siendo el polímero más utilizado en su fabricación. Su durabilidad y resistencia a cambios de temperatura, a los productos químicos, a la abrasión y a la torsión, lo convierten en el polímero de elección; sin embargo, su fragilidad y poca flexibilidad requieren el uso de plastificantes. El DEHP (di(2-etilhexil) ftalato) es el plastificante más usado. Sin embargo, desde que en 1970 se detectaran cantidades de DEHP en tejidos de biopsias de cadáveres de receptores de transfusión, ha habido una continua preocupación por su potencial toxicidad. Su actual clasificación como agente tóxico de categoría 2 (efectos tóxicos sobre fertilidad y desarrollo) ha motivado una mayor demanda por parte de los profesionales hacia la búsqueda de plastificantes alternativos. Estas alternativas se han basado en la sustitución del plastificante (BTHC, TEHTM, DEHA, DINCH), la utilización de otros polímeros (etilvinilacetato, poliolefinas, polipropileno, poliuretanos,..) o la modificación de los materiales ya existentes.

2. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es un procedimiento terapéutico utilizado en tumores malignos de la médula ósea y el sistema linfático-sanguíneo (por ejemplo leucemias, mielomas y linfomas), así como en enfermedades que alteran la función de la médula ósea o del sistema inmunitario (entre otras, anemias y talasemias).

Tradicionalmente se ha venido denominando trasplante de médula ósea porque las células progenitoras hematopoyéticas se obtenían directamente por punción de la médula ósea (crestas ilíacas); actualmente, la obtención de progenitores se realiza mayoritariamente mediante un proceso de aféresis que permite la recogida de las células desde el torrente circulatorio. Otra alternativa, aunque menos frecuente, es la obtención de estos progenitores a partir de la sangre de cordón umbilical.

Estos progenitores hematopoyéticos son células madre indiferenciadas que tienen la capacidad de regenerar todo el tejido hematopoyético a partir del cual se producen las células inmunes sanguíneas y linfáticas. Según el grado de madurez de estos progenitores, estos tienen distinta capacidad pluripotente, es decir, pueden multiplicarse y generar uno o más tipos celulares.

En la actualidad los progenitores hematopoyéticos utilizados en trasplante vienen caracterizados por expresar en su membrana la glucoproteína CD34, y aunque solo representan en torno al 1.5% de las células de la médula ósea, son capaces de diferenciarse en cualquier tipo de célula del linaje hematopoyético.

Según el tipo de donante de los progenitores hematopoyéticos, se pueden distinguir 2 tipos de trasplante:

- Trasplante autólogo: las células madre provienen del propio paciente y son obtenidas en el periodo de tiempo que va desde que el paciente ha respondido al tratamiento inicial hasta que se le prepara (acondiciona) para el trasplante (con quimioterapia y/o radioterapia para eliminar completamente sus células anómalas). Desde que los progenitores son obtenidos hasta que se trasplantan (es decir, durante el periodo de

acondicionamiento del paciente), estos son mantenidos congelados en unas condiciones especiales.

- Trasplante alogénico: En este caso las células madre provienen de otro individuo, un donante compatible. La compatibilidad entre donante y paciente (receptor) se basa en su similitud en los antígenos del sistema HLA (del inglés Human leukocyte antigen) responsables de diferenciar las células y tejidos propios de lo extraño. La similitud de HLA es más frecuente entre personas relacionadas y cuando no es posible encontrar un donante compatible entre sus familiares cercanos, se busca un donante no emparentado. Los trasplantes alogénicos se suelen realizar para tratar leucemias y síndromes mielodisplásicos. Aunque en este tipo de trasplante es posible organizar la obtención de las células del donante con el final del acondicionamiento del paciente, de manera que el trasplante se realice con células frescas, es frecuente también congelar los progenitores hematopoyéticos hasta su uso, ya que permite realizar una mejor organización de los tratamientos que debe recibir el paciente antes del trasplante.

2.1. Criopreservación de progenitores hematopoyéticos: una oportunidad de investigación

Uno de los procesos que se realizan rutinariamente en la unidad de procesamiento de progenitores y terapia celular del Banco de Sangre y Tejidos es la congelación (criopreservación) y almacenamiento de progenitores hematopoyéticos hasta el trasplante. Según la legislación actual, este proceso debe realizarse en una sala blanca, mínimo grado D (grado definido en cuanto a la cantidad de partículas no viables y microorganismos en el ambiente). Tras recibir la colecta de progenitores procedemos a reducir su volumen mediante centrifugación. De esta manera podemos eliminar el sobrenadante, plasma, y tener las células en un volumen menor. Estas células se mezclan en una cabina de flujo grado A en proporción 1:1 en volumen con una solución crioprotectora que hemos preparado previamente con plasma autólogo 40%, anticoagulante 20% y Dimetilsulfoxido 20% (DMSO) y se distribuyen en distintas bolsas de criopreservación (con volumen final de entre 30mL a 150mL). El DMSO es un químico que permite la congelación de células al desplazar el agua y evitar que se formen cristales que romperían a las células, pero también es una sustancia tóxica y por ello es muy importante que en la mezcla final no sobrepase el 10% del volumen total. Las bolsas (células 1:1 mezcla de criopreservación) se congelan en un criocongelador de temperatura programada, que va descendiendo en rampa desde 4°C hasta -120°C en segmentos de tiempo altamente definidos. Este proceso dura unos 60 minutos, tras los cuales las bolsas son almacenadas en tanques de nitrógeno (en fase líquida o gas) en nuestras instalaciones a -196°C hasta su uso.

La metodología usada para la criopreservación de progenitores hematopoyéticos de manera que mantengan su viabilidad y propiedades ya es en sí un campo de investigación activo, y en este contexto, el uso de distintos agentes crioconservantes o la evolución de la congelación en baños de metanol a -80°C a criocongeladores con descenso de temperatura en rampa controlada ha generado diversas publicaciones en el campo. Además, existen situaciones en las que muestras criopreservadas y almacenadas no van a ser utilizadas para trasplante, y teniendo un consentimiento firmado por el donante, se pueden usar para investigación. Por ejemplo, actualmente los progenitores hematopoyéticos se trasplantan hasta un máximo de 10 años desde su congelación. A partir de este periodo de tiempo, no existían estudios que

avalaran la utilización de dichas células en el trasplante. En un trabajo reciente hemos analizado la cantidad y características de progenitores hematopoyéticos que llevaban almacenados en nuestras instalaciones más de 20 años y hemos comprobado que se mantiene la cantidad inicial de progenitores hematopoyéticos que se congeló, que estos progenitores mantienen su viabilidad y que aún conservan su pluripotencialidad ya que en experimentos *in vitro* de formación de colonias (CFU-GM) han demostrado su capacidad de proliferar y diferenciarse en otros tipos celulares. En los últimos años distintos grupos que han estudiado las propiedades regenerativas de progenitores criopreservados han empezado a validar su pluripotencialidad *in vivo*. Para ello es posible utilizar ratones de la línea NOD-SCID- $Il2rg^{-/-}$ (NSG) que han sido previamente irradiados, en los que tras trasplantar los progenitores se puede estudiar la reconstitución de células hematopoyéticas/inmunes humanas.

3. TERAPIAS CELULARES AVANZADAS: UNA NUEVA LINEA TERAPÉUTICA EN LAS COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO

Cómo se ha indicado anteriormente, el trasplante hematopoyético alogénico es el que se realiza con progenitores de un donante sano que se infunden en un paciente. A pesar de su evidente valía terapéutica, el trasplante alogénico puede tener una serie de complicaciones asociadas al proceso que siguen siendo la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes. Los principales efectos adversos que complican el trasplante son *la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)* y las *infecciones y reactivaciones virales*. Aunque en este capítulo nos centramos en el contexto del trasplante hematopoyético, es importante recordar que este tipo de complicaciones se dan también en pacientes que han recibido cualquier tipo de trasplante, por ejemplo de órganos sólidos, por lo que el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas supone una mejoría en el tratamiento de cualquier paciente, no solo el hematológico.

3.1. Enfermedad de injerto contra huésped

En esta patología, las células inmunes del donante atacan tejidos y órganos del paciente, llegando a dañarlos de tal manera que puede ocasionar el fallo orgánico y consecuentemente provocando el fallecimiento del paciente. Esta situación tiene una mayor incidencia y complejidad en aquellos casos en los que el donante y el paciente solo comparten un 50% de similitud HLA (conocidos como trasplantes alogénicos haploidénticos). Adicionalmente a los tratamientos farmacológicos/inmunosupresores que pretenden atenuar la activación de las células del donante, el desarrollo de metodologías que permiten la **selección específica de distintos tipos celulares**, ha permitido el desarrollo de terapias celulares que reducen la posibilidad de desarrollar EICH. En general, estas técnicas se basan en la separación magnética de las células de interés, a las cuales se unen anticuerpos monoclonales específicos conjugados con bolitas magnéticas, para permitir, por ejemplo realizar trasplantes con productos celulares en los que se han depleccionado los linfocitos T (selección negativa) o que se han enriquecido los progenitores CD34+ (selección positiva).

Dispositivos semi-automatizados, como el CliniMACs Plus, han sido utilizados en las últimas décadas en la clínica para seleccionar células CD34+ en condiciones estériles. Estos sistemas de selección están en continua evolución y mejora, hasta el punto de contar en la actualidad con dispositivos que permiten la selección de tipos específicos de células manteniendo la esterilidad del producto, pero de manera totalmente automatizada, como es el CliniMACs de

última generación PRODIGY. En el Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria hemos incorporado un CliniMACs PRODIGY en nuestra sala estéril y recientemente hemos publicado una selección de progenitores en nuestra unidad dónde hemos enriquecido el 100% de las CD34+ de partida.

3.2. Infecciones y reactivaciones virales

Hasta el momento en que el paciente trasplantado desarrolla un nuevo sistema inmune es altamente susceptible de sufrir infecciones y reactivaciones virales. Virus oportunistas como el *citomegalovirus* (CMV) que en ocasiones ya estaban latentes en el organismo, aprovechan esta situación en la que el paciente está inmunodeprimido para multiplicarse y generar una enfermedad que puede ser letal para el paciente. Aunque en muchos pacientes los tratamientos farmacológicos conocidos pueden ayudar a controlar la viremia y sus daños colaterales, existen aún muchos casos en los que dichos fármacos provocan daños irreversibles en tejidos y órganos. Además, tampoco son infrecuentes las situaciones en las que los virus se vuelven resistentes a dichos fármacos, por lo que su uso ya no es eficaz para controlar la propagación del virus.

En los últimos años se han empezado a desarrollar lo que se denominan **Productos Medicinales de Terapia Avanzada** (ATMPs del inglés Advanced Therapy Medicinal Products). Estos ATMPs suelen ser específicos para cada paciente, y aunque están basados en células y tejidos se consideran medicamentos, por lo que su producción, distribución y uso están regulados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Europa o la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos. A grandes rasgos los ATMPs se pueden clasificar en tres grupos:

1. *Medicamentos de terapia génica*: Se basan en la inserción recombinante de genes que van a desarrollar una función terapéutica, profiláctica o que sirve para el diagnóstico.
2. *Medicamentos de terapia celular con células somáticas*: En este caso los pacientes son tratados con células o tejidos que han sido manipulados para alterar sus propiedades biológicas de manera que van a actuar como cura, prevención o diagnóstico de ciertas enfermedades. El término somático se refiere a que son células ya diferenciadas de cualquier tipo excepto de la línea germinal.
3. *Medicamentos basados en ingeniería tisular*: Estos contienen células o tejidos que han sido modificados de manera que pueden ser usados para reparar o regenerar un tejido humano.

Uno de los ATMPs que más se ha desarrollado en los últimos años para tratar infecciones y reactivaciones virales tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos es la **inmunoterapia adoptiva de linfocitos T de memoria** del donante, específicos para el virus que se quiere tratar. En resumen, si se produce infección o reactivación del virus durante el periodo de inmunodepresión, y se da la circunstancia que el donante tiene además linfocitos T de memoria contra ese virus, existe la posibilidad de preparar un producto celular enriquecido en esos linfocitos específicos para transferírseles al paciente. Estos preparados linfocitarios tienen alta capacidad citotóxica para eliminar las células infectadas por el virus y baja aloreactividad para no atacar a otras células y tejidos del paciente.

Con el desarrollo de nuevas tecnologías, lo que empezó siendo como un laborioso proceso manual de obtención de estos enriquecidos linfocitarios, se ha ido automatizando, para cumplir con la regulación actual, optimizando la producción y reproducibilidad a la vez que se

reducen la manipulación y todos los pasos que podrían comprometer la eficacia y seguridad de estos productos celulares. En normas generales, la base de esta selección se basa en que cuando un linfocito T de memoria es re-activado, su primer paso es la producción de la citoquina pro-inflamatoria Interferón-gamma (IFN γ). Esta citoquina soluble puede ser usada también como un marcador específico de los linfocitos T de memoria cuando son expuestos a un antígeno determinado. Aplicando la tecnología MACs, Miltenyi Biotec desarrolló el sistema CCS (Cytokine Capture System), en el cual, el IFN γ queda pegado a la membrana extracelular de las células que lo están produciendo, es decir, los linfocitos T que se reactivan específicamente frente ese antígeno. Usando anticuerpos anti-IFN γ acoplados a microesferas metálicas y el CliniMACs Plus de primera generación ha sido posible en los últimos años preparar productos celulares enriquecidos en linfocitos T anti-virales específicos con potencial uso clínico.

En el Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria disponemos de la tecnología más moderna para la manufactura de estos ATMPs, el CliniMACs de última generación PRODIGY. Resumidamente, el proceso requiere como material de partida 1×10^9 células obtenidas de una aféresis del donante (en este caso denominada linfoaféresis). Un kit de tubos único para cada proceso se acopla al CliniMACs PRODIGY y cuenta con puertos para el estímulo antigénico (peptivator grado GMP), los bufferes de lavado y dilución, un reactivo que fija el IFN γ a la membrana de los linfocitos que se han reactivado y lo están produciendo (catchmatrix) y el anticuerpo anti- IFN γ acoplado a bolitas magnéticas. Cuenta además con una columna de microesferas magnéticas, un imán y una cámara para mezclar las células con el estímulo o con el anticuerpo. Es un proceso totalmente automatizado y cerrado que reduce la manipulación del operador y asegura un producto celular estéril enriquecido en linfocitos T de memoria anti-virales con alta pureza. Estos ATMPs se usarán en el contexto del ensayo clínico *INMUCELL profilaxis de la infección por CMV en el trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos con inmunoterapia celular adoptiva*, en colaboración con el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

4. BANCO DE LECHE

Los Bancos de Leche Materna (BLM), son el dispositivo sanitario encargado de la recolección de leche materna donada, a fin de conservarla y distribuirla entre los neonatos que la necesiten, manteniendo todas las garantías sanitarias. El esquema general del proceso es similar al de un banco de sangre: selección de donante adecuado, escrutinio de enfermedades infecciosas, obtención de la donación, procesamiento de la leche donada, control calidad producto, almacenamiento, distribución y uso clínico. Aunque los procedimientos usados están en muchos casos estandarizados y son similares en los distintos bancos, sin embargo, hay todavía muchos aspectos técnicos y clínicos que centran el interés de numerosos grupos de investigación en este campo: beneficios y riesgos de la leche donada, optimización de las técnicas de procesamiento y efecto de éstas en las propiedades de la leche, análisis nutricional de la leche, condiciones de conservación, indicaciones y criterios de prioridad...

El Banco de Leche de Cantabria fue creado en 2018. En sus actividades participan de forma conjunta el BSTC y el HUMV. Se obtiene una media de 180 litros de leche / año. En 2020, 55 recién nacidos recibieron leche donada. Aunque la actividad investigadora es todavía escasa, ya estamos colaborando con otros grupos en el diseño de proyectos a corto plazo. Uno de ellos es el proyecto de investigación liderado desde el Servicio de Pediatría de HUMV en el

que se estudia presencia de un polimorfismo de LAT1 en la composición proteica de la leche materna.

Bibliografía

1. Castrillo A, Arroyo JL, Romón Í, Rivera J. Compliance with temperature and time requirements during in-hospital distribution of blood components: A national survey among transfusion services. *Transfus Apher Sci.* 2020 Dec; 59(6):102908. doi: 10.1016/j.transci.2020.102908.
2. Arroyo JL, Martínez E, Amunárriz C, Muñoz C, Romón I, Álvarez I, García JM. Methylene blue-treated plasma, versus quarantine fresh frozen plasma, for acute thrombotic thrombocytopenic purpura treatment: Comparison between centres and critical review on longitudinal data. *TRANSFUS APHER SCI.* 2020 Aug; 59 (4):102771. doi: 10.1016/j.transci.2020.102771.
3. Romon I, Arroyo JL, Díaz T, Dominguez-Garcia JJ, Briz M. High-titre anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma donation after donors' vaccination. *Vox Sang.* 2021 Mar 21. doi: 10.1111/vox.13094. Epub ahead of print. PMID: 33745163.
4. Samarkanova et al. Cord blood derived platelet concentrates as starting material for new therapeutic blood-components prepared in a public cord blood bank: from product development to clinical application. *Blood Transfus.* 2020;18(3):208-216
5. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, Corbacioglu S, Dreger P, Dufour C, Gennery AR, Kuball J, Lankester AC, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). (2019). [Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019.](#) *Bone Marrow Transplantation*, 54(10):1525-1552. doi: 10.1038/s41409-019-0516-2.
6. FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration. 7th Edition. June 2018. <https://www.ebmt.org/jacie-standards/7th-edition-effective-june-1st-2018>.
7. Arroyo JL, Alvarez-Rodriguez L, Insunza A, Walias D, Amunarriz C, Romón I y Pello OM. (2021). Potential clinical value of cryopreserved haematopoietic precursors stored longer than 20 years. *Transfusion Medicine*, 31(1):76-78. doi: 10.1111/tme.12757.
8. Pello OM, Lanzarot D, Colorado M, Amunarriz C, Insunza A, Álvarez-Rodríguez L, Díez de Velasco M, Sainz-Sainz N y Arroyo JL. (2020). Optimal large-scale CD34+ enrichment from a leukapheresis collection using the clinimacs prodigy platform. *Clinical Case Reports*, 8(12):2650-2653. doi: 10.1002/ccr3.3232.
9. Directrices sobre Normas de Correcta Fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada. Normativa Europea del 22 de Noviembre de 2017. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/normas-correcta-fabricacion/nueva-guia-NCF-ATMPs.pdf>
10. Arroyo JL, Pello OM. (2021). Adoptive immunotherapy with antiviral T cells: Methods and results. *Revista Clinica Española*, 220(3):197-202. doi: 10.1016/j.rce.2019.04.002.