

Experiencia en la conducción de ensayos clínicos en la provincia de Matanzas. 2005-2012

Experiences in conducting clinical trials in the province of Matanzas. 2005-2012

MSc. Marisel Negret Hernández, Dra. Sandra Naranjo Rodríguez, Lic. Delvis Cárdenas Garabito, MSc. Guillermo Ramos Castro

Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

El ensayo clínico es la metodología idónea para evaluar una terapéutica o intervención en humanos, comúnmente conocido como el estándar de oro. En la década de los años noventa, Matanzas se inserta en la red nacional de ensayos clínicos, donde se han evaluado productos de amplio impacto, coordinados por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de valorar el impacto social de los ensayos clínicos en la provincia de Matanzas durante el período 2005-2012. En el período de análisis se concluyeron 11 ensayos clínicos, y están en ejecución 24, existiendo un total de 11 productos evaluados. El número total de sitios clínicos-ensayos clínicos fue de 9 y participaron un total de 196 investigadores, incluyéndose 443 pacientes en todo el período. Los centros promotores de mayor participación son: el Centro de Inmunología Molecular, el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria y la Oficina Técnica del Ozono y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Las enfermedades para las que se evaluaron medicamentos en los ensayos clínicos fueron: cáncer, distress respiratorio, asma bronquial y prediálisis. Los productos evaluados en ensayos clínicos nacionales están indicados para el cáncer en su mayoría, y la localización más representada es pulmón, otras localizaciones son: próstata, esófago, riñones y mama. La influencia positiva en el Sistema Nacional de Salud se traduce en beneficios como mejoría en los indicadores de salud, cambios en los patrones de atención médica de la enfermedad en que se evaluó el producto, y formación y perfeccionamiento de los recursos humanos que participan.

Palabras clave: ensayo clínico, pacientes incluidos, centros promotores.

ABSTRACT

Clinical trial is a methodology suitable to evaluate a therapeutic intervention in human beings, commonly known as the golden standard. In the decade of the 90s, the province of Matanzas was inserted in the clinical trial national net, and there have been evaluated ample impact products in coordination with the Clinical Trial National Coordinating Center (CENCEC, in Spanish). We developed a retrospective descriptive study with the aim of evaluating the social impact of the clinical trials in the province of Matanzas during the period 2005-2012. In the analyzed period there were finished 11 clinical trials and there are 24 more in course; there are a total of 11 evaluated products. The total number of clinical sites-clinical trial is 9, participating 196 researchers, and 443 patients through the period. The promoting centers with more participation are: the Center of Molecular Immunology, the National Center of Farming Health, the Ozone Technical Office and the Center of Genetic Engineering and Biotechnologies. The drugs evaluated in the clinical trials were against the following diseases: cancer, respiratory distress, bronchial asthma and predialysis. Most of the products evaluated in national clinical trials are indicated against cancer, and its most representative location is the lungs; other locations are prostate glands, esophagus, kidneys and mammas. The positive influence in the National Health System is expressed in benefits like improvement in health indicators, changes in the medical care patterns of the disease in which the product was evaluated, and formation and improvement of the human resources participating in the trial.

Key words: clinical trial, included patients, promoting centers.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, uno de los mayores retos que enfrenta la Industria Médico Farmacéutica y Biotecnológica una vez transcurrida la etapa de investigación preclínica, es justamente la etapa de evaluación clínica.⁽¹⁾ La aplicación de un fármaco en la práctica médica requiere el desarrollo y evaluación previa de este, primero en animales (evaluación preclínica) y luego en sujetos humanos (evaluación clínica).⁽²⁾ La investigación clínica comprende todo estudio que involucre pacientes, ya sea en la elucidación de aspectos etiológicos, diagnósticos, terapéuticos o pronósticos. Aquellas investigaciones clínicas que permiten evaluar la utilidad y seguridad de agentes para el tratamiento y diagnóstico de las enfermedades, se conocen como ensayos clínicos terapéuticos y/o diagnósticos respectivamente; y son considerados estudios prospectivos en seres humanos, que comparan el efecto y valor de una intervención nueva con una intervención control.⁽³⁾

El ensayo clínico es la metodología idónea para evaluar una terapéutica o intervención en humanos, comúnmente conocido como el estándar de oro,⁽⁴⁾ y constituye también un paradigma para el registro sanitario de tecnologías sanitarias en general. Surge durante la década de los 50 como metodología portadora de la evidencia necesaria para la toma de decisiones, en la práctica médica, para evaluar

diferentes procedimientos terapéuticos. El desarrollo de esta nueva metodología marcó un hito que ha trascendido el plano académico para dictar pautas en el ámbito regulatorio, con el máximo afán de protección de la salud de la población.⁽²⁻⁵⁾

Los ensayos clínicos favorecen, de igual forma, al seguimiento post comercial de un producto médico; a la introducción de nuevas modificaciones a las terapéuticas en las prácticas médicas; a la educación de los médicos para fomentar el sentido crítico y la correcta evaluación del uso de medicamentos, de otras terapias médicas y de medios de diagnóstico. También contribuyen a elevar la calidad de los servicios médicos mediante la aplicación de los métodos más avanzados en el diagnóstico, tratamiento y evaluación de las enfermedades en estudio.^(6,7)

El desarrollo acelerado y cada vez más competitivo de la Industria Médico Farmacéutica y Biotecnológica en los últimos 20 años, más la existencia de un ambiente regulatorio con exigencias crecientes, ha obligado a la búsqueda de soluciones para obtener resultados de mayor calidad y eficiencia.⁽⁸⁾ A fines de 1991, se crea una organización para el diseño y conducción de los ensayos clínicos concebida como centro nacional y red de coordinación: el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).⁽²⁾ Este se subordina al área de Investigación del Ministerio de Salud Pública, y organiza una red de coordinación nacional y sienta las bases para la revisión, adecuación, definición y aplicación de los estándares internacionales en el campo de los ensayos clínicos.⁽⁹⁾

La organización de los ensayos clínicos requiere de una infraestructura para garantizar la eficiencia y calidad del estudio.⁽¹⁰⁾ El CENCEC cuenta con una Red de Coordinación Nacional de Ensayos Clínicos conectada a través de Infomed, con las más avanzadas tecnologías de la informática y su uso en ensayos clínicos en el ámbito internacional.

En la década de los años noventa, Matanzas se inserta en la red nacional de ensayos clínicos incluyendo pacientes en diferentes ensayos clínicos multicéntricos nacionales promovidos, fundamentalmente, por centros del polo científico de la capital, y donde se han evaluado productos de amplio impacto en la industria químico-farmacéutica y biotecnológica nacional e internacional, coordinados por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). El objetivo del trabajo es caracterizar la conducción de los ensayos clínicos en la provincia de Matanzas durante el período 2005-2012, además de evaluar la experiencia alcanzada en la provincia en la ejecución de protocolos de ensayos clínicos multicéntricos para la validación de productos farmacéuticos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en la provincia de Matanzas. Para la realización de este trabajo se revisaron todos los informes parciales de monitoreo que realiza el departamento de investigaciones al Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y el departamento provincial desde enero 2005 a diciembre de 2012.

Se manejaron variables como: Centro promotor, producto evaluado, enfermedad tratada, número de pacientes incluidos, calculamos la distribución de frecuencias de cada una de las variables cualitativas. Con los datos obtenidos se realizaron tablas y gráficos para mostrar los resultados.

RESULTADOS

En la provincia de Matanzas se han realizado 27 ensayos clínicos multicéntricos nacionales, entre el 2005 al 2012. Los ensayos clínicos, teniendo en cuenta los centros promotores, los productos evaluados y sus categorías, los sitios e investigadores clínicos involucrados y los pacientes incluidos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen general de ensayos clínicos. Matanzas, 2005-2012

Período 2005-2012	No.
Ensayos clínicos ejecutados	35
Ensayos clínicos terminados	11
Centro promotor	4
Productos	11
Sitios-ensayo clínico	9
Investigadores-ensayo clínico	196
Cursos impartidos	35
Investigadores capacitados	153
Pacientes incluidos	443

En el período de análisis se concluyeron 11 ensayos clínicos, y están en ejecución 24. Existen un total de 11 productos evaluados correspondientes a 3 centros promotores. El número total de sitios clínicos-ensayos clínicos fue de 9 y participaron un total de 196 investigadores. Se incluyeron 443 pacientes en todo el período.

Los centros promotores de los ensayos clínicos nacionales realizados en nuestra provincia son 4, de ellos los de mayor participación son el Centro de Inmunología Molecular, el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, la Oficina Técnica del Ozono y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Todos estos son centros del polo científico de la capital, que como parte de una estrategia del Estado cubano para desarrollar productos biotecnológicos nacionales, promueve la investigación y desarrollo de nuevos productos biotecnológicos.

Las enfermedades para las que se evaluaron medicamentos en los ensayos clínicos de nuestra provincia fueron: cáncer, distress respiratorio, asma bronquial y prediálisis. Los productos evaluados en ensayos clínicos nacionales están indicados en cáncer en su mayoría (65,6 %), o sea, 21 de los ensayos son para algún tipo de cáncer. La localización más representada es pulmón (53,8 %), otras localizaciones son: próstata, esófago, riñones y mama.

Durante los 8 años analizados se han incluido un total de 443 pacientes. En la tabla 2 se muestran los pacientes incluidos durante este período.

Tabla 2. Pacientes incluidos en ensayos clínicos. Matanzas, 2005-2012

Año	Pacientes incluidos	
	No.	%
2005	21	4,7
2006	17	3,8
2007	30	6,8
2008	66	14,9
2009	44	9,9
2010	62	14,0
2011	95	21,4
2012	108	24,4
Total	443	100

El mayor porcentaje de estudios terminados se concentra en los productos biotecnológicos, con el 62,5 %, seguido de los ensayos realizados con productos farmacéuticos (37,5 %). Esto se explica por la tendencia de la industria biotecnológica a desarrollar cada vez más moléculas novedosas de origen biotecnológico, que requieren ensayos clínicos para su registro y comercialización.

El impacto que ha tenido la labor del grupo provincial de ensayos clínicos en el registro sanitario de los productos, ha contribuido a la obtención de este en Cuba, en una o más indicaciones, y en algunos casos con el registro internacional, lo que repercute en la posible comercialización de los productos fuera del país con el consiguiente impacto económico para el desarrollo integral de la sociedad.

DISCUSIÓN

EL CENCEC, concebido como unidad de ciencia y técnica, con carácter nacional y de forma inmediata como parte de una red de coordinación que abarca todo el país, se crea por la Resolución Ministerial 10 del año 1992;⁽¹¹⁾ a partir de la Resolución del Consejo de Ministros 627 del 30 de noviembre de 1991.⁽¹²⁾

Su propósito es diseñar y organizar la ejecución de los ensayos clínicos que evalúan los diferentes productos para el registro y la comercialización de medicamentos, reactivos, productos biológicos, instrumental, equipos y procedimientos terapéuticos; así como la realización de ensayos comparativos epidemiológicos, todo ello en rigurosa observancia de las buenas prácticas clínicas y a un costo razonable.⁽¹³⁾

Un propósito importante a partir de su creación, fue conformar una red de coordinación para la realización de ensayos clínicos multicéntricos, que tiene sus unidades funcionales en las facultades de ciencias médicas del país, con más de 30 profesionales, que comparten la docencia con la conducción de los ensayos. Esta red permite la realización de ensayos clínicos multicéntricos en el país con el fin de aumentar la eficiencia, alcanzar los resultados a mayor velocidad y con los estándares de calidad requeridos. Todo esto fue posible por disponer de un sistema de salud único y contar con la infraestructura y preparación científica adecuada del personal de la salud en todas las provincias.⁽¹³⁾ A raíz de esto, se crea en Matanzas,

en 1992, el grupo provincial de ensayos clínicos, subordinados —en cuanto a metodología— al CENCEC.

Entre los principales servicios científico-técnicos que se ofrecen por el grupo provincial se encuentran los siguientes:

1. Monitoreo de ensayos clínicos en ejecución a través de actividades de aseguramiento de la calidad interna (visitas de evaluación inicial, inicio, controles de calidad y cierre a los sitios).
2. Asesoría en confección de protocolos y estudios de ensayos clínicos.
3. Selección de investigadores y sitios clínicos.
4. Convocatoria y garantía de dictamen de comités de revisión y ética.
5. Formación de recursos humanos para la investigación clínica en el territorio.

Estos estudios clínicos se ejecutan en los servicios asistenciales de tres instituciones matanceras: el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente José R. López Tabrane, el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez, y el Hospital Provincial Ginecobstétrico Docente Julio Alfonso Medina.

Sin duda, la influencia positiva en el Sistema Nacional de Salud es también un resultado importante de la actividad realizada por el grupo provincial de ensayos clínicos, que se traduce en beneficios como:

-Mejoría en los indicadores de salud, que se modificaron por los resultados de la introducción de nuevos productos o de un producto registrado en una nueva indicación.

-Cambios en los patrones de atención médica de la enfermedad en que se evaluó el producto, ya que se exigen para la aceptación del protocolo del ensayo clínico, los mejores estándares de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad; y la introducción de nuevos métodos para el diagnóstico, nuevas tecnologías de evaluación y nuevas terapéuticas asociadas al producto en estudio como los tratamientos concomitantes o tratamientos activos utilizados en los grupos controles.

-Formación y perfeccionamiento de los recursos humanos que participan en el estudio, tanto en la especialidad médica como en materias propias al ensayo clínico, puesto que se requiere estudiar aspectos del estado del arte de la enfermedad o entidad en evaluación; así como en otros campos de la investigación como son las Buenas Prácticas Clínicas, aspectos éticos y los principios de la medicina basada en la evidencia que contribuye a un mayor rigor científico y, por ende, a una mejor atención a los pacientes.

A través de los ensayos clínicos puede lograrse una mejor organización y coordinación entre servicios médicos dentro de una institución, además del aseguramiento de insumos médicos que se requieren de forma estable, y preferiblemente certificados para los laboratorios, servicios y farmacias.

El proceso del monitoreo de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados en el país, permite conocer las desviaciones del protocolo y el incumplimiento de las BPC, pero, además, detecta y reporta las desviaciones de los patrones de atención que

no permiten la inclusión o la evaluación adecuada de los pacientes y que se relacionan directamente con la práctica médica. También puede lograrse un incremento de la calidad de las historias clínicas, y que, según las necesidades reguladoras, pueden ser auditadas o inspeccionadas por autoridades nacionales y extranjeras.

El Grupo Provincial de Ensayos Clínicos fue creado en la década de los noventa para garantizar mayor eficiencia y rapidez en la realización de ensayos clínicos. Este objetivo ha sido alcanzado y ha superado las expectativas. Algunas características son: el alcance nacional, el compartir funciones de servicios científicos con investigación académica y de salud, así como el perfeccionamiento de los recursos humanos.

La muestra más fehaciente del logro de los objetivos trazados desde el inicio, es el total de ensayos clínicos terminados que han contribuido al registro sanitario de un grupo importante de productos biotecnológicos y farmacéuticos, la participación activa del sistema de salud en el programa de ensayos clínicos y la modificación de indicadores de salud, de patrones de atención médica y perfeccionamiento de la masa crítica del personal de la salud.

Constituye un reto para el grupo mantener y superar la calidad alcanzada en su estructura y delimitación de funciones, a fin de garantizar un proceso de evaluación clínica acorde con los estándares internacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

2- Pascual López MA, Jiménez Rivero G, Torres Pombert A, Fors López MM, López Zayas I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 [citado 14 Abr 2014];45(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152011000100002&script=sci_arttext

3- Karanicolas PJ, Montori VM, Devereaux PJ, Schünemann H, Guyatt GH. A new "mechanistic-practical" framework for designing and interpreting randomized trials. J Clin Epidemiol. 2009;62(5):479-84. Citado en PubMed; PMID: 18468856.

4- Perdomo Leyva D, Herrero Aguirre H, Landazuri Llago S, Griñan Semanat D, Peacock Aldana S. Experiencia en la ejecución de ensayos clínicos multicéntricos en Santiago de Cuba durante 15 años. Medisan [Internet]. 2010 [citado 14 Abr 2014];14(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192010000100018&script=sci_arttext&lng=pt

5- Negret Hernández M, Naranjo Rodríguez S, Ponce Santoyo M, Pineda Cruz A, Vichot Fernández L. La calidad en el diseño del ensayo clínico en la Medicina Tradicional Natural. Rev Méd Electrón [Internet]. 2012 May-Jun [citado 5 Ene 2014];34(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol3%202012/tema09.htm>

- 6- Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Madrid: Ergon, SA; 1993.
- 7- ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH E8 General considerations for clinical trials. Geneva: ICH Steering Committee; 1997.
- 8- Kimmelman J, London AJ. Predicting harms and benefits in translational trials: ethics, evidence, and uncertainty. PLoS Medicine [Internet]. 2011 [citado 5 Ene 2014];8(3). Disponible en:
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001010>
- 9- Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. Salud colectiva [Internet]. 2011 [citado 27 Mar 2014];7(2). Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/scol/v7n2/v7n2a02.pdf>
- 10- Ministerio Salud Pública. Dirección de Ciencia y Técnica. Resolución 10/1992 (1992).
- 11- Consejo de Ministros. Ministerio Salud Pública. Resolución 627/1991 (1991).
- 12- Ministerio de Ciencia y Tecnología y Medio Ambiente. Resolución 72/2000 (2000).
- 13- Los Ensayos Clínicos Multicéntricos. La Organización de los Ensayos Clínicos en Cuba. Libro Resumen del II Taller Internacional de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos. Varadero: CENCEC; 2003.

Recibido: 10 de mayo de 2014.

Aceptado: 13 de junio de 2014.

Marisel Negret Hernández. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Carretera Central Km 101, Matanzas, Cuba. Correo electrónico:
sandranaranjo.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Negret Hernández M, Naranjo Rodríguez S, Cárdenas Garabito D, Ramos Castro G. Experiencia en la conducción de ensayos clínicos en la provincia de Matanzas. 2005-2012. Rev Méd Electrón [Internet]. 2014 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];36(4). Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol4%202014/tema04.htm>