

ARTÍCULO ORIGINAL**Experiencia en la ejecución de ensayos clínicos multicéntricos en la provincia de Guantánamo****Experience in the implementation of multi-center clinical test in the province of Guantánamo**

Dr. Jorge Alberto Silva Valido¹, Dra. Dayami Soler Cano², Lic. Yadileidi Elías Oquendo³, Lic. Cecilia Sayoux Thaureaux⁴, Dra. Arlene Franco Bonal⁵

¹ Especialista de II Grado en Bioestadística. Máster en Enfermedades Infecciosas. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

² Especialista de I Grado en Farmacología Clínica. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Asistente. Universidad Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

³ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba

⁴ Licenciada en Enfermería. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba

⁵ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Microbiología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Asistente. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba

El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y su Red Nacional de Coordinación de Ensayos Clínicos son los responsables de garantizar el cumplimiento de los estándares internacionales establecidos y asegurar la protección de los sujetos en estudio, rigor científico, ético y la confiabilidad en los resultados de los servicios en toda Cuba. En este trabajo se evaluó la experiencia provincial en la ejecución de más de 19

protocolos de ensayos clínicos multicéntricos para validar 12 productos farmacéuticos biotecnológicos, en más de 17 indicaciones médicas, para lo cual se realizó un estudio descriptivo transversal donde se evaluaron todos los protocolos de investigación que fueron conducidos por el Grupo de Coordinación de Ensayos Clínicos de Guantánamo desde 2003 hasta 2011. Se tienen en cuenta las actividades capacitantes realizadas por este, dirigidas a elevar la calidad de los estudios clínicos ejecutados desde la formación de los investigadores en el tema de Ensayos Clínicos.

Palabras clave: ensayos clínicos multicéntricos, productos farmacéuticos

ABSTRACT

The National and coordinator of Clinical tests and its National Network and Coordination of clinical Test are responsible for ensuring compliance with established international standards and ensure the protection of person in study-object, scientific rigor, ethical rigor and reliability results of the services throughout Cuba. In this study was evaluated the provincial experience in the execution of over 19 protocols for multicenter clinical tests to validate 12 biotechnical and pharmaceuticals products, over 17 medical indications, for which a transversal descriptive study was done where were evaluated all protocols that were conducted by the Coordination Group for Clinical test, Guantanamo from 2003 to 2011. It was taken into account the activities, with the aim of raising the quality of Clinical studies conducted since the formation of the researchers in the field of clinical test.

Keywords: multicenter clinical test, pharmaceutical products

INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico es la investigación que posee el nivel de evidencia más alto para demostrar que el procedimiento médico que se realiza es el más adecuado, con los conocimientos científicos que existen en ese momento, debido al diseño del estudio, donde las variables estadísticas están controladas para evitar los sesgos.¹ Junto con los estudios de

metaanálisis, constituye la base de lo que se conoce como medicina basada en la evidencia.

Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki², los cuales son consistentes con las buenas prácticas clínicas³ y los requisitos reguladores vigentes.

Para las crecientes industrias biotecnológica y farmacéutica cubanas se hace necesario conocer las tendencias actuales y aplicar conceptos novedosos.⁴

Los ensayos clínicos se definen como cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y otros efectos farmacodinámicos de un producto (en investigación), identificar cualquier reacción adversa al producto (en investigación), y estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación con el objeto de determinar su seguridad o eficacia.⁵ Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.⁶

Las crecientes investigaciones en el tema de medicamentos en Cuba, trajo consigo la necesidad de garantizar la evaluación clínica de productos farmacéuticos y biotecnológicos, así como de equipos médicos para lo cual se creó hace más de 20 años el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)⁷; con el propósito de 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.^{8,9}

El CENCEC para garantizar el cumplimiento de los estándares internacionales establecidos y asegurar la protección de los sujetos en estudio, el rigor científico, ético y la confiabilidad en los resultados de los servicios en toda Cuba, ha conformado una Red Nacional de Coordinación de Ensayos Clínicos.¹⁰

Además del CENCEC, interactúan durante la etapa de evaluación clínica otras instituciones y escenarios que juegan papeles decisivos, como es el caso del promotor de la investigación que representa al producto, los sitios clínicos que son los que ejecutan la investigación y la autoridad

sanitaria regulatoria, quienes autorizan la realización de la investigación y el registro del producto para su comercialización.¹¹

Este trabajo tiene como objetivo evaluar la experiencia alcanzada en la provincia en la ejecución de más de 19 protocolos de ensayos clínicos multicéntricos para la validación de 12 productos farmacéuticos biotecnológicos en más de 17 indicaciones médicas, para lo cual se realizó un estudio descriptivo transversal, donde se evaluaron todos los protocolos coordinados y conducidos por el grupo provincial, además se tienen en cuenta las actividades capacitantes desarrolladas con los investigadores clínicos para elevar la calidad de los ensayos clínicos.

DESARROLLO

El primer ensayo clínico ejecutado en la provincia data del año 2003 en la entonces Facultad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Esta institución se integra a la red nacional de ensayos clínicos desde sus inicios, liderada por valiosos profesionales hasta que se conformó la estructura actual de grupo provincial de ensayos clínicos que, desde la Universidad Médica, coordinada todas las investigaciones clínicas que se ejecutan en la provincia. Está integrado por coordinadores provinciales, de la investigación clínica y un número importante de investigadores de varias especialidades médicas.

Los sitios clínicos (instituciones de salud donde se ejecutan ensayos clínicos), están formados por las áreas siguientes: servicio de hospitalización o consulta, laboratorio clínico, laboratorio de microbiología, departamentos de farmacia, admisión, archivo y estadística, medicina nuclear, imagenología, anatomía patológica, almacén de medicamentos y productos de investigación e insumos médicos y el comité de ética para la investigación clínica.

Hasta el 2010 la ejecución de los ensayos clínicos en la provincia se realizaba exclusivamente en el Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". A partir de esta fecha se extienden a la Atención Primaria de Salud con la creación de dos nuevos sitios clínicos ubicados en los Policlínicos Comunitario Docente "Omar Ranedo Pubillones" y "Emilio Daudinot Bueno", para llevar los productos biotecnológicos a la atención comunitaria.

Desde el 2003 hasta la actualidad se han ejecutado 19 investigaciones que abarcan desde patológicas crónicas como el cáncer hasta enfermedades infecciosas como la conjuntivitis.

Los planes de ensayos clínicos oscilaron entre 6 y 8 por año, en fases II, III y IV. En esta etapa han participado más de 100 investigadores representados en 20 especialidades médicas y no médicas, y 3 instituciones de salud.

La evaluación de pacientes para su posible inclusión en los ensayos clínicos en si misma representa un beneficio para el paciente evaluado. En este sentido han sido examinados más de 600 pacientes, de estos se incluyeron en algún ensayo clínico 227 pacientes y 41 en programas de uso expandido de productos para el cáncer. Al respecto, los planes de inclusión fueron cumplidos en el 67 %, y en relación con años anteriores, el 2011 mostró un incremento en la evaluación de pacientes con 167 pacientes evaluados no incluidos y 72 pacientes incluidos.

En los ensayos clínicos realizados y culminados en la provincia desde 2003 a la fecha (Tabla 1), han participado varios centros promotores, entre ellos, el Centro de Inmunología Molecular, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y el Centro de Hemoderivados, todos centros biotecnológicos dedicados a la investigación básica, desarrollo y fabricación de productos cubanos.

Tabla 1. Ensayos clínicos multicéntricos nacionales ejecutados y culminados (2003-2011)

Título	Promotor	Fase	Fecha	
			Inicio	Fin
Administración intralesional del interferón alfa 2b recombinante versus verapamilo en el tratamiento de la enfermedad de La Peyronié.	CIGB	III	18/04/03	16/10/08
Evaluación de la inmunización pasiva-activa en la prevención de la transmisión perinatal de la Hepatitis B.	HEMODERIV	III	06/03/06	22/01/10
Inmunoterapia activa específica con la vacuna anti-idiotípica 1E10 en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico. Fase II.	CIM	II	11/04/06	02/03/09
Empleo del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante en el	CIGB	I Ib	16/06/08	29/11/10

tratamiento de pacientes con úlceras venosas.				
Evaluación clínica del AcM TheraCIM hR3 en el tratamiento de pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata hormono-refractario.	CIM	II	02/11/06	29/06/11
Administración intralesional del factor de crecimiento epidérmico recombinante en pacientes con pié diabético y riesgo de amputación mayor.	CIGB	III	21/11/06	06/05/09
Impacto de la Eritropoyetina Humana Recombinante (ior® EPOCIM) en pacientes oncológicos portadores de anemia post-quimio y/o radioterapia.	CIM	IV	02/05/07	22/05/08
Eficacia y seguridad del supositorio de Estreptoquinasa recombinante en la Enfermedad Hemorroidal Aguda.	CIGB	II/III	11/10/07	11/06/08
Tratamiento de la Conjuntivitis Hemorrágica Aguda con Interferón $\alpha 2b$ recombinante.	CIGB	II	03/12/08	14/01/09
Tratamiento de la crisis hemorroidal con supositorios Estreptoquinasa recombinante” <i>Estudio: THERESA-3</i>	CIGB	III	01/12/09	10/05/10

Actualmente se ejecutan en la provincia un total de 9 investigaciones clínicas (Tabla 2). De estas el 77.7 % son coordinadas por el CENCEC y 22.3 % restantes se coordinan directamente por el promotor, aunque todas son conducidas por el coordinador de la red nacional de ensayos clínicos en la provincia. Las actividades de monitoreo se cumplen en el 100 % y están dadas fundamentalmente por visitas de chequeo y control de calidad.

Tabla 2. Ensayos clínicos multicéntricos nacionales en ejecución en la provincia. Guantánamo 2012

Titulo	Promotor	Fase	Inicio
Ensayo clínico con la vacuna NGcGM3/VSSP M ISA 51 en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama II y III operadas y libres de enfermedad.	CIM	IIb/III	04/01/08
Inmunoterapia activa específica con el preparado vacunal NGcGM3/VSSP/MONTANIDE ISA 51 en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico fase III”.	CIM	III	10/07/08

Ensayo clínico fase II con el IFN α R en combinación con el preparado vacunal NAcGM3 / VSSP/ Montanide ISA 51 en el tratamiento del Carcinoma de células claras de riñón, Estadio III o IV.	CIM	II	16/10/08
Ensayo clínico: Evaluación clínica del uso del esquema vacuna -QT. - vacuna con la vacuna EGF en el tratamiento de pacientes portadores de lesiones de próstata HR.	CIM	II	26/02/09
Eficacia y seguridad del ior Epocim en la disminución de los requerimientos transfusionales en pacientes quirúrgicos electivos con Hiperplasia Prostática Benigna.	CIM	III	16/06/09
Uso del Anticuerpo monoclonal Nimotuzumab en el tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello, en estadios avanzados".	CIM	IV	20/09/09
Evaluación de la efectividad y seguridad del uso temprano del SURFACEN en recién nacidos pretérminos con Síndrome de Distress Respiratorio.	CENSA	IV	29/09/10
Evaluación de la seguridad de CIMAvax [®] -EGF en pacientes con tumores del pulmón de células no pequeñas avanzados tratados en la Asistencia Primaria	CIM	IV	26/01/11
Supositorios de Estreptoquinasa recombinante y de Anusol-HC [®] en el tratamiento de la fluxión y trombosis hemorroidal (<i>Estudio THERESA-4</i>)	CIGB	III	01/11/11

El mayor porcentaje de investigaciones están dirigidas a probar la eficacia y seguridad de productos biotecnológico para el tratamiento del cáncer (66.6 %) en localizaciones como mama, próstata, cabeza y cuello, pulmón y renal; con el propósito de elevar la respuesta inmune contra las células tumorales, como una nueva herramienta para el tratamiento del cáncer, e influir positivamente en la modificación del cuadro de salud, en una provincia donde esta enfermedad constituye la primera causa de muerte.

Los Programas de Uso Expandido (PUCE) de productos para el cáncer permiten que pacientes sin otra opción terapéutica tengan acceso a los productos biotecnológicos en investigación. El sitio clínico del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" ha participado en estos

programas, donde se han beneficiado 41 pacientes que al momento de ser evaluados cumplían con los criterios para ser incluidos.

Programa de Uso Expandido de productos para el cáncer ejecutados en la provincia hasta 2011:

1. Tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello, en estadíos avanzados.
2. Evaluación de la supervivencia de las pacientes portadoras de carcinoma cervical avanzado tratadas con la vacuna r-EGF-P64 K y el anticuerpo monoclonal humanizado CIMAher o la combinación.
3. Evaluación del efecto de la vacuna antiidiotípica 1e10, el AcM CIMAher o la combinación de ambos productos sobre la supervivencia de pacientes con tumores avanzados de colon.
4. Evaluación de la supervivencia en pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna EGF, h-R3 o la combinación.
5. Evaluación de la vacuna NglicolilGM3/VSSP y la vacuna antiidiotípica 1E10 en el Tratamiento de pacientes portadores de cáncer avanzado de mama.

Para desarrollar exitosamente las investigaciones clínicas de productos médicos cubanos y extranjeros es necesario elevar la competencia y desempeño de los profesionales y técnicos del Sistema Nacional de Salud en las diferentes áreas de los ensayos clínicos^{12,13}.

Resulta importante que los investigadores estén calificados por sus estudios, formación y experiencia para asumir esta responsabilidad de liderazgo del equipo de investigación y deben, además, reunir todas las calificaciones especificadas por los requisitos reguladores vigentes¹⁴.

La formación de recursos humanos en el tema de Ensayos Clínico es otra de las responsabilidades del grupo provincial¹⁵, para lo cual se han realizado en Guantánamo 45 actividades de capacitación que abarcan todas las áreas de trabajo de investigación del producto (Tabla 3).

Tabla 3. Cursos impartidos por el Grupo Coordinador Provincial de EC. Guantánamo (2003- 2011)

Titulo	Total
Buenas prácticas clínicas en los ensayos clínicos	1
Curso básico para comité de ética de las investigaciones	3
Ensayos Clínicos para la investigación clínica	1
Curso básico de EC para investigadores clínicos	12
Curso básico de EC para personal de enfermería	8
Taller provincial ensayos clínicos	2
Curso introductorio a EC	4
Otras actividades capacitantes	14

Se han capacitado en la provincia 204 profesionales, de estos el 66 % vinculado a la actividad directa de los ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

El grupo provincial de ensayos clínicos cuenta con la experiencia y los recursos humanos capacitados en las instituciones médicas que participan en los mismos, con vasto conocimiento en buenas prácticas clínicas, de ahí que la metodología de trabajo de estas investigaciones permitirá contribuir en la excelencia de los servicios de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fors López MM. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Rev Cub. Salud Púb. [Internet]. 2012 [citado 11 ene 2014]; 38(5):771-780. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v38s5/sup10512.pdf>
2. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52ª Asamblea General, Edimburgo: Escocia; 2000. Disponible en: http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf

3. González Hernández Z, Álvarez Guerra S, Riquelme Abreu I. La auditoría interna y la calidad de la documentación de los ensayos clínicos en Cuba. Rev Cub. Farm. [Internet]. 2013 [citado 11 ene 2014]; 47(3):348-352. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152013000300007&lng=es
4. Robaina García M, Fors López MM. Función de la estadística en el contexto de los ensayos clínicos. Rev Cub. Farm. [Internet]. 2011 [citado 11 ene 2014]; 45(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152011000400012&script=sci_arttext
5. Orta Hernández SD. Autoridad reguladora de medicamentos cubana. Experiencia y entrenamiento a otras autoridades latinoamericanas en la autorización de ensayos clínicos. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2011 [citado 11 Ene 2014]; 37(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000100008&lng=es
6. Ochoa Azze RF. Bases metodológicas para la evaluación de anticuerpos en ensayos clínicos de vacunas mediante técnicas inmunoenzimáticas. Finlay Ediciones. 2da ed. La Habana; 2008.
7. Pascual López, MA et al. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 [citado 11 Ene 2014];45(1):4-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100002&lng=es&nrm=iso
8. Amparo M. Los ensayos clínicos en cuba: impacto en la biotecnología y en la salud pública. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 [citado 11 Ene 2014]; 45 (Supl). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol45_5_11/far01511.pdf
9. Rodríguez Feria Z, Rodríguez Torres D. Impacto de la aplicación de los ensayos clínicos en Holguín durante los últimos 10 años. Rev Correo Científico Médico Holguín [Internet]. 2012 [citado 11 ene 2014]; 16(2). Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/issue/view/5>
10. Peña Amador MD et al. Estrategia para la preparación de unidades de salud en buenas prácticas clínicas. Rev Cub. Invest Biomed. [Internet]. 2013 [citado 11 ene 2014]; 32(2).Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002013000200009&script=sci_arttext&tlng=pt
11. Méndez Triana R, Rivas Lorenzo AM, Pérez Machín M. El coordinador de la investigación clínica: un profesional necesario en instituciones de salud que ejecutan ensayos clínicos. Acta Médica Centro

- [Internet]. 2009 [citado 11 ene 2014]; 3(2). Disponible en: http://www.actamedica.sld.cu/r2_09/coordinador.htm
12. Hernández A. Estrategia para el perfeccionamiento en ensayo clínico de los recursos humanos del Sistema Nacional de Salud. Una experiencia cubana. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 [citado 12 ene 2014]; 45 (Suppl): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol45_5_11/far01511.pdf
 13. Rodríguez Rivas M et al. La cátedra de ensayos clínicos: un reto y una necesidad real. Rev Cubana Farm [Internet]. 2012 [citado 12 ene 2014]; 46 supl 1: [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/121-la-catedra-de-ensayos-clinicos-aprobado.pdf>
 14. MINSAP. Directrices sobre buenas prácticas clínicas en Cuba. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. La Habana: MINSAP; 2000.
 15. Silva Valido JA, Soler Cano D, Hernández Martínez R, Elías Oquendo Y, Franco Bonal A. Evaluación de metodología para la formación de recursos humanos del Sistema nacional de salud en Ensayos clínicos. Rev Información Científica [Internet]. 2010 [citado 12 ene 2014]; 66(2). Disponible en: http://www.gtm.sld.cu/sitios/cpicm/contenido/ric/textos/vol_66_No.2/SUPLEMENTO/evaluac_metodol_formac_rh_tc.pdf

Recibido: 25 de enero de 2014

Aprobado: 29 de enero de 2014

Dr. Jorge Alberto Silva Valido. Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. **Email:** silva@infosol.gtm.sld.cu