

Metodología del ensayo clínico en epilepsia

... y también en este número:
Monitorización de ensayos clínicos «on-line»

La epilepsia es un conjunto de procesos clínicos que difieren en la edad de comienzo, tipo de crisis, etiología, evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento. La epilepsia tiene dos picos de prevalencia en niños y ancianos, lo que hace que la estrategia y la metodología de los ensayos clínicos en epilepsia tengan características especiales.¹⁻⁶

Un antiepiléptico puede utilizarse en monoterapia (a) para tratar por primera vez a un paciente, (b) como alternativa a otros antiepilépticos clásicos que no hayan sido eficaces y (c) en asociación con otros antiepilépticos en pacientes resistentes a la administración de un solo fármaco.¹ La posibilidad de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas no permite extrapolar los efectos observados en politerapia a la monoterapia. Además, un antiepiléptico puede ser útil en un tipo de epilepsia y no en otro, o puede ser adecuado para tratar a adultos pero no a niños. Por ello, se requieren estudios específicos para cada situación. Por otra parte, se necesita comparar su eficacia, efectividad y eficiencia con otras alternativas.

Los antiepilépticos clásicos suprimen las crisis en el 70% de los pacientes, pero queda un 30% en el que no lo consiguen y otro 25% más en el que lo consiguen a costa de reacciones adversas. Los nuevos antiepilépticos, cuando se asocian a otros antiepilépticos en pacientes resistentes, reducen la frecuencia de crisis parciales en más de un 50% en el 20-40% de los pacientes, pero las suprimen en menos del 10% de los mismos. No se ha establecido su papel en monoterapia en pacientes tratados por primera vez, ni la posibilidad de efectos sinérgicos con otros antiepilépticos que sustenten una politerapia racional. Así pues, se necesitan numerosos ensayos clínicos para perfilar el papel que los nuevos antiepilépticos

deben ocupar en el tratamiento de una determinada indicación.

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) estableció los objetivos, el procedimiento general, las variables de evaluación, los sujetos y la metodología de los ensayos realizados en fase I inicial y tardía, en fase II inicial y tardía, en fase III y en fase IV (tabla 1), con especial énfasis sobre los estudios de tratamiento añadido (*add-on*).³ Otros autores y la propia ILAE⁵ han comentado las limitaciones de los ensayos cruzados y sus posibles soluciones y los procedimientos para realizar los estudios en monoterapia,^{1-2,5} así como los problemas específicos de los ensayos en niños.⁴ A partir de las guías de la ILAE, la Agencia Europea del Medicamento ha elaborado sus propias recomendaciones.⁶

Aspectos específicos para el desarrollo de nuevos antiepilépticos

Tipo de epilepsia y tipo de crisis. La mayor parte de los antiepilépticos se han desarrollado para el tratamiento de las epilepsias parciales, ya que estas son frecuentes y resistentes. Pero ello no significa que sean eficaces en todas las epilepsias, por lo que deben demostrar su eficacia en otros tipos, como las generalizadas idiopáticas y sintomáticas.⁶ En especial, deben considerarse prioritarios los estudios en el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de West y las epilepsias mioclónicas progresivas por su pobre respuesta al tratamiento convencional.⁴

De igual forma debe valorarse la eficacia en cada tipo de crisis, especialmente algunas como los espasmos o las crisis atónicas que son particularmente re-

Tabla 1. Tipos de estudios en epilepsia (modificada de CAD³, Dam y colaboradores,² y CAD⁵)

Fase I inicial: evaluación inicial de la farmacocinética y seguridad.

Dosis únicas crecientes

Dosis múltiples

Fase I tardía: evaluación preliminar de la eficacia y de la posibilidad de interacciones con otros antiepilépticos en pacientes resistentes.

Fase II inicial (ensayos *add-on*): confirmación de la eficacia y seguridad en asociación con otros antiepilépticos en pacientes resistentes.

Cruzados

Con selección de los pacientes con respuesta

Cruzados sólo en los paciente sin respuesta

Paralelos

Fase II tardía: evaluación de la persistencia de la eficacia y confirmación de la eficacia y seguridad en monoterapia.

Estudios add-on prolongados

Estudios add-on con conversión a monoterapia

Estudios en pacientes prequirúrgicos

Estudios en pacientes no tratados

Fase III: valoración de la eficacia y tolerabilidad en diferentes tipos de epilepsia, en más pacientes y durante más tiempo con énfasis sobre el desarrollo de tolerancia, la toxicidad crónica, uso en condiciones especiales e interacciones con otros fármacos.

Fase IV: Ensayos clínicos y estudios epidemiológicos sobre efectividad y eficiencia, comparación con otros antiepilépticos, reacciones adversas crónicas y raras, y efectos teratogénicos.

sistentes. También es importante valorar si el nuevo antiepiléptico actúa sobre otras manifestaciones neurológicas y mentales que acompañan a algunos síndromes, especialmente los efectos cognitivos.⁶

Tipo de ensayos. Pueden considerarse los siguientes tipos de ensayos clínicos en epilepsia.

Estudios de tratamiento añadido (add-on). Un nuevo antiepiléptico debe demostrar, en primer lugar, que es capaz de reducir las crisis en pacientes resistentes a un tratamiento convencional correcto. El nuevo antiepiléptico se añade a uno o dos antiepilépticos clásicos, cuyas dosis no deben modificarse durante el estudio, excepto en el caso de interacciones. Los estudios *add-on* no pueden descartar las posibles interacciones ni valorar el efecto del nuevo antiepiléptico en monoterapia, por lo que deberían diseñarse de forma que permitan una conversión posterior a monoterapia (figura 1).

Estudios en monoterapia. En segundo lugar, el antiepiléptico debe demostrar que es eficaz en monoterapia. Para ello pueden utilizarse tres procedimientos.

- Estudios de conversión a monoterapia. Tras añadir el nuevo antiepiléptico a un antiepiléptico clásico en pacientes resistentes se retira el antiepiléptico clásico en los pacientes en los que haya resultado eficaz, para demostrar que ello se debe al nuevo antiepiléptico y no a la asociación (figura 1).
- Estudios en pacientes tratados por primera vez. Dado que en el 70% de estos pacientes pueden suprimirse las crisis con alguno de los antiepilépticos clásicos, sólo deben realizarse estos estudios cuando haya pruebas de la eficacia del nuevo antiepiléptico en estudios de conversión.
- Estudios en pacientes prequirúrgicos. Se realizan en pacientes en los que se suprime el tratamiento clásico para evaluación prequirúrgica de su epilepsia. Suelen ser de corta duración (dos semanas).

Estudios para definición de la dosis. Tanto en los estudios *add-on* como en los de monoterapia deben incluirse ensayos con dosis crecientes en diferentes grupos de pacientes para definir las dosis terapéuticas.

Estudios en niños. La mitad de las epilepsias comienzan antes de los 20 años y la cuarta parte de ellas son intratables. Estas epilepsias se diferencian de las del adulto por el carácter inmaduro del cerebro, la presencia de crisis que no se ven en el adulto y la presencia de crisis en el contexto de síndromes epilépticos específicos de la infancia. Además, debe prestarse especial atención a la influencia de la epilepsia y de su tratamiento sobre el desarrollo psicomotor del niño. Algunas recomendaciones para la realización de ensayos clínicos en el niño con epilepsia son las siguientes.^{4,6}

- Deben diferenciarse las epilepsias parciales y las idiopáticas generalizadas (con respuesta similar o superior a la del adulto) de las crisis que se observan en síndromes epilépticos del niño, como el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de punta-onda continua durante el sueño lento.
- Para valorar la seguridad, deben tratarse al menos 100 niños durante al menos un año, y efectuarse estudios de corta y larga duración para valorar las consecuencias sobre aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina y pubertad.
- En las epilepsias parciales e idiopáticas generalizadas deben realizarse estudios cinéticos y estudios de eficacia y de seguridad tras la demostración de la eficacia en el adulto. Cuando el nuevo producto pueda ser eficaz en los síndromes específicos, los estudios en niños deben empezar antes de que concluyan los ensayos en adultos.

Estudios en ancianos. La prevalencia de epilep-

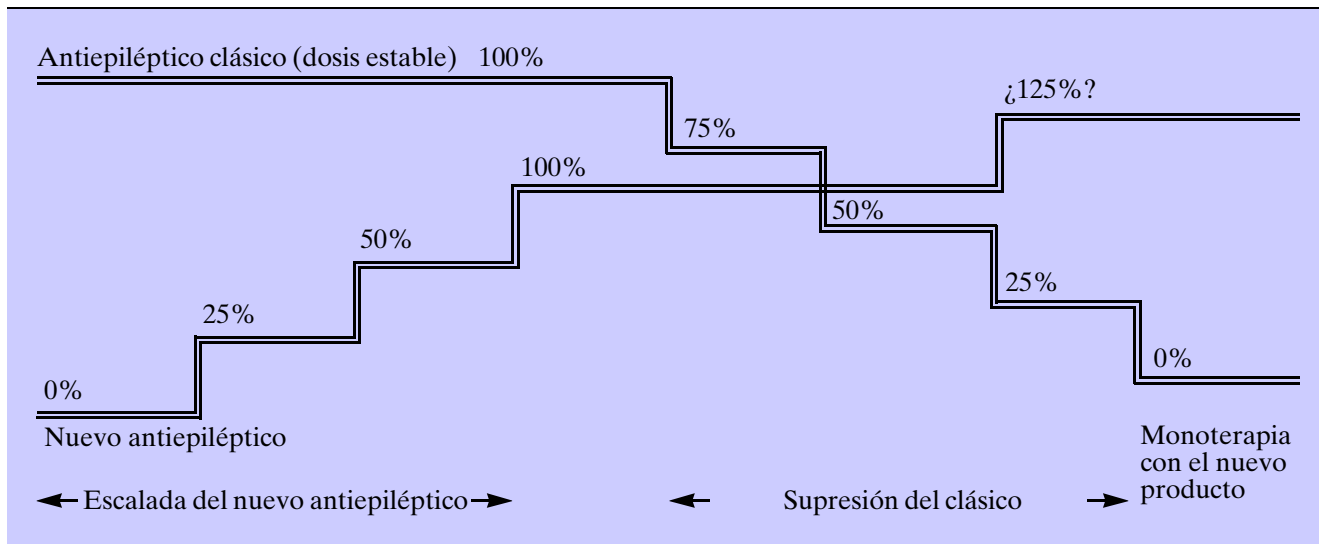


Figura 1. Diseño de un ensayo clínico *add-on* con conversión a monoterapia con el nuevo antiepiléptico. Tras alcanzar gradualmente la dosis eficaz del nuevo antiepiléptico, se suprime el clásico de forma gradual, aumentando, si es necesario, la dosis del nuevo (modificada de Dam y colaboradores²)

sias en pacientes diagnosticados por primera vez aumenta sustancialmente a partir de los 65 años. Estos pacientes deben diferenciarse de aquellos que han tenido epilepsia durante años, ya que la eficacia y la seguridad de los antiepilépticos pueden ser diferentes debido a:⁶

- diferencias en la etiología (Alzheimer, enfermedades neurodegenerativas, tumores cerebrales o accidentes cerebrovasculares),
- mayor riesgo de efectos tóxicos asociados a las dosis estándar, y
- posibilidad de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con los fármacos no antiepilépticos que se utilizan en el anciano.

Por tanto, debe estudiarse la farmacocinética en el anciano, incluir el número suficiente de pacientes geriátricos en los estudios en fase III que evalúen específicamente los efectos sedantes y la función cognitiva, y estudiar las interacciones con los fármacos que se utilizan con más frecuencia en esta población.

Valoración de la eficacia

Criterios de eficacia. El criterio primario debe ser la frecuencia de crisis. En los estudios *add-on* debe definirse el período basal (por ejemplo, cuatro semanas) y considerar dos variables primarias: el porcentaje de pacientes con o sin respuesta (considerando como respuesta una reducción del 50%, o mejor del 75%, de la frecuencia de las crisis) y la frecuencia de crisis, con especial referencia a su posible empeoramiento. En los estudios en monoterapia en pacientes tratados por primera vez también deberían considerarse dos variables primarias: el tiempo de permanen-

cia en el estudio que valora la efectividad (es decir, que valora conjuntamente la eficacia y la tolerabilidad) y una valoración específica de la eficacia (por ejemplo, porcentaje de pacientes que están un año sin crisis, tiempo hasta la primera crisis, o tiempo hasta la supresión del tratamiento por falta de eficacia).

Las variables secundarias pueden ser la gravedad de las crisis, la relación de la eficacia con las concentraciones plasmáticas, los cambios de patrón de crisis y la valoración de la capacidad social y de trabajo. Las crisis deben registrarse mediante calendarios específicos por los propios pacientes o sus cuidadores, pero cuando las crisis son muy frecuentes puede ser necesario utilizar registros EEG y vídeo/EEG o contar las crisis en periodos concretos del día.

Aspectos estadísticos. La frecuencia de crisis puede variar de forma importante de unos pacientes a otros, por lo que deberían utilizarse pruebas no paramétricas o demostrar la normalidad de la distribución. En los estudios *add-on* deben especificarse los tratamientos concomitantes y su posible impacto sobre la eficacia.

Estudios farmacodinámicos en humanos. En los estudios en voluntarios se debe prestar especial atención a la posibilidad de efectos sobre función cognitiva, memoria, aprendizaje, sueño y tiempo de reacción, incluyendo tests neuropsicológicos que valoren la acción sedante y depresora sobre el sistema nervioso central, así como la valoración del EEG.

Estudios farmacocinéticos. Deben incluir la identificación de las principales vías metabólicas, la posibilidad de metabolitos activos y el potencial de interacciones farmacocinéticas. Cuando el perfil farmacocinético lo

recomiende, deben realizarse estudios en pacientes con insuficiencia renal o hepática y en ancianos.

Interacciones. Las interacciones farmacocinéticas deben estudiarse *in vitro* e *in vivo*, en especial las interacciones con otros antiepilépticos. También deben estudiarse las interacciones con otros fármacos de uso habitual, como los anticonceptivos orales. Las interacciones farmacodinámicas deben incluir el alcohol y los psicofármacos que se utilicen con más frecuencia.

Metodología de los ensayos clínicos. Se considerarán los siguientes aspectos.

Selección de los pacientes. El tipo de crisis y el tipo de epilepsia debe adaptarse a la clasificación de la ILAE.⁷⁻⁸ Los estudios iniciales deben incluir pacientes con crisis frecuentes resistentes a otros antiepilépticos en monoterapia y en asociación. Los estudios en pacientes tratados por primera vez deben incluir pacientes con tipos de crisis bien definidas y, siempre que sea posible, tipos de epilepsia bien definidos, tras haber demostrado su eficacia en estudios *add-on* y en monoterapia en pacientes resistentes a otros antiepilépticos. El tipo de crisis debe ser claramente reconocido por quién registre las crisis, siendo conveniente un período de entrenamiento e incluso de formación mediante vídeos.

Estudios exploratorios. Su objetivo es identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de un nuevo antiepiléptico y obtener información sobre seguridad, dosis, pauta de administración e interacciones con otros antiepilépticos. Pueden realizarse mediante estudios *add-on* controlados con placebo y cruzados, con una fase inicial de selección positiva en la que se aumenta la dosis hasta la máxima tolerada y se selecciona a los pacientes que respondan para tratarlos de forma prolongada. En otros casos se cruzan a placebo sólo los pacientes sin respuesta al tratamiento. También se incluyen estudios en monoterapia en pacientes con crisis resistentes a los que se va a retirar la medicación para evaluación prequirúrgica de la epilepsia. Los criterios de eficacia suelen ser la reducción en la frecuencia de crisis y el tiempo hasta la primera o la enésima crisis con especial atención a un posible empeoramiento de las mismas. Deben valorarse los efectos sobre el EEG y sobre el rendimiento psicomotor.

Estudios confirmatorios add-on. Deben ser aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo y paralelos, aunque los ensayos comparativos son cada vez más necesarios. El criterio de eficacia suele ser el cambio en la frecuencia de crisis respecto al período basal. Incluyen las fases siguientes:

- Período basal. Debe permitir seleccionar a los pacientes con una frecuencia de crisis suficiente para valorar tanto su mejoría como su empeoramiento

(por ejemplo, cuatro o más crisis en cuatro semanas). Deben excluirse los pacientes con fluctuaciones importantes y la dosis de los otros antiepilépticos debe ser estable.

- Período de ajuste de la dosis. Se aumenta gradualmente la dosis hasta la máxima tolerada o la máxima preestablecida. Cuando hay interacciones, debe ajustarse las dosis para mantener las concentraciones de los antiepilépticos clásicos dentro de unos límites óptimos. En otros estudios pueden compararse los efectos de diferentes dosis en diferentes grupos de pacientes para establecer las dosis terapéuticas y la relación entre concentraciones plasmáticas y efectos.
- Período de mantenimiento. Durante un período de al menos 12 semanas deben permanecer estables las dosis del nuevo producto y las de los antiepilépticos concomitantes.
- Fase final del estudio. Debe diseñarse para que aporte información sobre: (a) las consecuencias de la supresión del antiepiléptico y del placebo y la posibilidad de síndrome de abstinencia o de efecto rebote, (b) la eficacia tras conversión a monoterapia y (c) los efectos crónicos del nuevo antiepiléptico y la posibilidad de que se desarrolle tolerancia.

Estudios confirmatorios en monoterapia. Siempre deben ser aleatorizados, doble-ciego y controlados frente a un tratamiento estándar, con el fin de demostrar al menos una relación beneficio/riesgo equivalente. La dosis suele aumentarse gradualmente hasta alcanzar la dosis recomendada, pero en algunos estudios debe valorarse el efecto de dosis crecientes en diferentes grupos de pacientes para verificar en monoterapia las dosis terapéuticas y la correlación de las concentraciones plasmáticas con los efectos. El criterio de eficacia debe ser el porcentaje de pacientes sin crisis durante al menos un año. También se ha propuesto comparar la eficacia frente a una dosis baja del tratamiento estándar.⁶

Los estudios en monoterapia deben iniciarse en cuanto haya pruebas de eficacia en estudios *add-on*, deben ser paralelos, pueden incluir pacientes tratados por primera vez, pacientes intolerantes o resistentes a monoterapia con otro antiepiléptico y pacientes que recidivan al suprimir otro antiepiléptico. No deben ser controlados con placebo salvo en situaciones benignas (tras una primera crisis, tras traumatismo craneoencefálico o neurocirugía, o en epilepsias benignas).

Valoración de la seguridad

Aspectos generales. Debe caracterizarse el momento en que aparecen las reacciones adversas, dosis, tiempo de recuperación, edad del paciente y otras variables, así como su carácter dosis-dependiente o idiosincrático. Deben vigilarse especialmente las

reacciones adversas de clase o relacionadas con el mecanismo de acción, así como los efectos hepáticos, hematológicos y cutáneos. También es importante la información relacionada con las manifestaciones y el tratamiento de las sobredosis.

Debe prestarse especial atención a los efectos neuropsicológicos sobre función cognitiva, pensamiento, memoria, reacciones emocionales y comportamiento, habla, coordinación, nistagmus y ataxia o somnolencia, así como a los efectos sobre las crisis y el comportamiento de retirar la medicación. En los antiepilépticos GABA miméticos debería estudiarse el efecto sobre el campo visual.

Seguridad a largo plazo. Numerosas reacciones adversas a los antiepilépticos clásicos se han detectado tardíamente y algunos nuevos antiepilépticos se han retirado tras su comercialización debido a reacciones idiosincráticas graves. Por ello, la vigilancia de las reacciones adversas a los nuevos antiepilépticos debe continuar tras su comercialización mediante estudios epidemiológicos encaminados a detectar reacciones idiosincráticas raras, posibles pérdidas de eficacia a largo plazo, reacciones adversas tardías y efectos teratogénicos.

Referencias

1. Pledger GW, Schmidt D. Evaluation of antiepileptic drug efficacy: a review of clinical trial design. *Drugs* 1994;48:498-509.
2. Dam M, Gram L, Mumford JP. *Design of clinical trials of new antiepileptic drugs*. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*, 4ª ed. New York: Raven Press, 1995:111-22.
3. CAD (Commission on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy). Guidelines for clinical evaluation of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1989;30:400-8.
4. CAD (Commission on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy). Guidelines for antiepileptic drug trials in children. *Epilepsia* 1994;35:94-100.
5. CAD (Commission on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy). Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:799-803.
6. CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/EWP/566/98, 1999.
7. CCT (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
8. CCT (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.

Juan A. Armijo, Javier Adín. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Investigación Clínica y Bioética, abril-junio 2001;38: 13-16

Monitorización de ensayos clínicos «on-line»

En la lucha por conseguir la supremacía en el mercado, las empresas farmacéuticas dependen de los avances en la investigación y desarrollo de nuevas moléculas. Una estrategia para conseguir mayor efectividad es perfeccionar el proceso del ensayo clínico.

El camino que ha de recorrer un producto en investigación, a través de una serie de ensayos clínicos, hasta obtener su registro y poder ponerlo en manos de médicos y pacientes, se puede acelerar mediante una tecnología informática adecuada.

En muchos casos, la nueva tecnología se utiliza para crear y organizar sistemas sofisticados de recogida de datos clínicos, que incluye una entrada remota de datos.¹ La entrada remota de datos (ERD) permite que los monitores de investigación clínica y los in-

vestigadores, puedan introducir directamente los datos en el ordenador desde el hospital o la consulta de atención primaria. Estos datos son transmitidos por vía electrónica al promotor o a la organización de soporte a la investigación (clinical research organization, CRO), donde son almacenados en una serie de bases de datos para su posterior agregación, elaboración de dudas y análisis estadístico.

Este tipo de sistemas de almacenamiento de datos mejora la gestión de los ensayos clínicos y ayuda a disminuir la duración del desarrollo del estudio (tres meses en promedio).² Dan un rápido acceso al proceso de inclusión del estudio, al flujo de pacientes, y al contener un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDE), con el mismo esquema de visitas que tendría en papel, la recogida de datos es mucho más rápida y segura (prácticamente sin posibilidad

de error) y al terminar la entrevista con el paciente los datos son enviados a una base de datos central. Ello va a permitir al finalizar el estudio tener una base de datos «limpia», sin dudas que solucionar, con el ahorro de tiempo que ello significa.

Lo anterior implica disponer en cada centro de un ordenador fijo o portátil.³ La instalación del programa precisa sólo unos minutos. Una vez instalado se conecta con la base de datos central a través de internet. En ese momento recibe todos los detalles sobre el protocolo del estudio, incluyendo las entrevistas, los procedimientos clínicos y de laboratorio que será necesario efectuar en cada una de ellas, los criterios de inclusión y de exclusión (incluyendo ventanas de infracción) y otros datos.⁴ Por lo tanto, la monitorización de ensayos clínicos «on-line» es un nuevo concepto de transmisión electrónica de datos, dado que dicha información se transmite vía internet.⁵

Cuando los datos de todos los participantes se han recibido en el servidor, este puede emitir resúmenes sobre el ensayo clínico. Estos informes proporcionan las estadísticas de inclusión de pacientes e incluso datos económicos (pagos por paciente evaluable en ensayos competitivos). Estos datos se pueden salvar e importar a una página web específica para el estudio. Esta página web íntegra se comprime, se «encripta» y se envía por correo electrónico a la base de datos del promotor o de la CRO, donde se introduce en su intranet privada.⁶

Concepto, entorno y objetivos de la monitorización on-line

Se ha indicado que la monitorización on-line es un nuevo concepto de transmisión de datos, dado que dicha información se transmite vía internet.

Un segundo concepto es el del CRDE. El uso de este documento proporciona varias ventajas respecto a los cuadernos de recogida de datos (CRD) en papel.

1. Tener un acceso directo desde el ordenador a informes inmediatos sobre la evolución del estudio, lo que permite tener información rápida y directa.
2. Permitir una gestión más eficaz de los estudios, tanto logística como de otra índole. Para la buena gestión de un estudio clínico on-line se necesita la sinergia de cuatro protocolos de internet.
 - Web: interfaz estandar de internet; la utilización de la web como soporte de información y la creación de bases de datos de pacientes mejora la rapidez y la calidad de la inclusión de pacientes.
 - Correo electrónico: medio de comunicación.
 - Formación de grupos de discusión en la red.
 - Transferencia de ficheros.
3. Incrementar la calidad y el control de los datos que se recogen.

Un tercer concepto es el de la captura electrónica de datos (CED), es decir la recolección de datos, en el lugar y en el momento en que se originan a través de herramientas electrónicas diseñadas específicamente a tal efecto.⁶

Para conseguir poner en marcha este sistema se necesita un ordenador fijo o portátil donde instalar el CRDE, tarjeta modem para ordenador portátil o modem para ordenador fijo, teléfono móvil o fijo para conexión a internet con el fin de poder enviar los datos una vez finalizada la visita con el enfermo, etc.

Los objetivos principales de la monitorización on-line son:

- menor coste a la larga,
- mayor rapidez a todos los niveles,
- mejor calidad de los datos,
- motivación de los investigadores.

Dentro de este apartado tendríamos que plantearnos cuando utilizar la monitorización on-line en el desarrollo de un ensayo clínico. Desde nuestro punto de vista, estaría indicado en los estudios de fase IV, en los ensayos donde participen médicos jóvenes y con afán innovador, cuando el CRD no sea muy voluminoso en cuanto al número de páginas, explicando muy bien el protocolo y la cumplimentación del CRD en la reunión de investigadores previa a la puesta en marcha del estudio e intentando que dicha reunión sea muy interactiva y práctica.

Cuaderno de recogida de datos: ordenador versus papel

Al comparar el CRDE con el clásico en papel se deben considerar diferentes niveles: calidad, comodidad, seguridad, logística y eficiencia.

Calidad de los datos. Los datos deben tener una serie de cualidades: deben ser completos, deben ser creíbles y no tener errores.

La diferencia fundamental entre el CRD en papel y el CRD electrónico consiste en que el CRD en papel no hay verificación en el momento de la introducción de los datos, mientras que en el CRD electrónico los datos se pueden verificar en el momento de introducirlos. En el caso del papel, la verificación de estos datos se realiza a posteriori por parte de los monitores, introductores de datos y estadísticos. En el caso del CRD electrónico la verificación se realiza también a posteriori y por lo tanto disminuye el número de sujetos no válidos. En el CRD en papel, el investigador puede dejar campos o formularios en blanco inadvertidamente, mientras que en el CRD electrónico es el programa el que comprueba si hay campos en blanco, avisa e impide avanzar si el investigador no lo rellena adecuadamente. Con el CRD en papel se requiere

una transcripción de los datos a una base de datos informatizada, lo que puede ser fuente de errores, lo que obliga a intentar minimizarlos (doble entrada de datos, filtros, transcripción a través de escáner, etc.), mientras que con el CRD electrónico los datos ya están en una base de datos informatizada y no hay errores de transcripción. Otro punto importante es la legibilidad de los datos: mientras que en el papel puede presentarse el famoso problema de la «letra de médico» en los campos abiertos, lo que dificulta la monitorización y la introducción de los mismos en la base de datos, en el CRDE los datos siempre son legibles. Asimismo, si el formulario exige algún cálculo, éstos los deberá efectuar el investigador con los medios a su alcance, mientras que en el CRDE, los cálculos se realizan de manera fiable. El papel no puede evaluar los datos y por lo tanto no puede proporcionar mensajes de aviso. En el ordenador los datos se evalúan y aparecen mensajes de posibles errores y el investigador puede rectificar el posible error o corroborarlo.

Comodidad en el trabajo. La comodidad en el trabajo afecta a la calidad de los datos. En este caso la importación de datos y el espacio que estos ocupan es fundamental; por ello, los CRDE tienen grandes ventajas con respecto a estos dos puntos. Sin embargo puede generar también dificultades a diversos niveles como son los aspectos psicológicos, puesto que el sistema puede despertar dudas, recelos, inseguridad, etc. La transcripción de datos implica encender el ordenador, abrir el programa de entrada de datos y, para algunos investigadores, la transcripción delante del paciente puede plantear una seria dificultad. Por otro lado la conexión con la base de datos puede ser un problema: necesidad de una línea externa, tiempo de comunicación, fallos, etc.

Seguridad de los datos. Este apartado hace referencia a su almacenamiento y accesibilidad una vez introducidos o en el proceso de introducción. Este punto es fundamental para cumplir el objetivo de las normas europeas de buena práctica clínica y la legislación comunitaria y española sobre la protección de los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos.

Logística. El grupo que probablemente se ve más afectado con la introducción de datos a distancia son los monitores de ensayos clínicos, debido a que se requiere un entrenamiento especial que se centra en lo realmente importante: la verificación de datos fuente. Esta se puede preparar de antemano y se evita el transporte de los CRD en papel.

Eficiencia. El CRDE proporciona un ahorro de tiempo de transcripción y un ahorro de preguntas sobre los datos y disminuye el número de sujetos no válidos, con el ahorro que ello entraña.

Resolver una pregunta cuesta aproximadamente 80 dólares.⁶ En un estudio en papel hay habitualmente

entre 7-10 preguntas o dudas por paciente; en un estudio con entrada de datos a distancia se puede reducir a menos de una por paciente (objetivo final = 0).

Se adelanta la obtención final de los resultados de los estudios. Se estima que cada día de retraso en la comercialización de un producto de los denominados «break-through» puede suponer una pérdida de hasta 1,5 millones de dólares.

Por último, decir que los monitores e investigadores que utilizaron el sistema electrónico de recogida de datos, a pesar de los problemas surgidos, no querían volver a los CRD en papel.⁶

Entorno legislativo de los ensayos clínicos on-line

El entorno legislativo es el conjunto de leyes y normativas, como la International Conference on Harmonization (ICH), que afectan a los ensayos clínicos.

En el apartado 1.11 de la recomendación ICH-E6 para la valoración estadística de ensayos clínicos, se define el cuaderno de recogida de datos como un «documento impreso, óptico o electrónico diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo para cada sujeto del ensayo clínico». Asimismo define al CRDE como un «sistema informático (programa) diseñado para recoger y transmitir al promotor toda la información requerida en el protocolo del ensayo clínico y facilita la entrada remota de datos».

En el apartado 5.5.3 de esta misma recomendación se hacen las siguientes consideraciones respecto al manejo de datos con sistemas electrónicos o sistemas electrónicos remotos:

- a) el promotor debe asegurar y documentar que los sistemas electrónicos de procesamiento de datos se adaptan a los requisitos establecidos por el promotor en cuanto a la integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia (por ejemplo, validación),
- b) debe mantener los procedimientos normalizados de trabajo para usar estos sistemas,
- c) debe asegurarse de que el diseño de los sistemas permite modificar los datos de tal modo que estos cambios estén documentados y que no haya eliminación de datos entrados,
- d) debe tener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos,
- e) debe tener una lista de individuos que están autorizados a hacer cambios en los datos: [ver secciones 4.1.5. y 4.9.3. así como 5.18.4 (n) de la ICH-E6],
- f) debe hacer copias de seguridad de los datos,
- g) y debe salvaguardar el enmascaramiento, si procede, manteniéndolo durante la entrada y todo el proceso de datos.

Otro concepto importante que recoge la ICH es el de auditoría del ensayo clínico, al que se refiere como un registro generado por el sistema, que permite reconstruir el curso de los sucesos relacionados con la creación, modificación y borrado de un dato electrónico. Debe también poder reproducir los pasos seguidos en el CRDE: quien lo efectuó, fecha y hora, por qué del cambio (anterior y nuevo).

La guía tripartita y armonizada para la buena práctica clínica contempla la realización de ensayos clínicos con entrada remota de datos, con datos originales en soporte electrónico.

La Food and Drug Administration (FDA) ha publicado un entorno legislativo en cuanto a la monitorización de ensayos clínicos on-line.

1. El Código de Regulaciones Federales (CFR 21) se refiere al cuaderno electrónico, a la firma electrónica⁷ y propone criterios para aceptar registros y firmas electrónicas como equivalentes a los del papel. La utilización de archivos electrónicos y su presentación a la FDA es de carácter voluntario.
2. La Guía para la Industria⁸ hace principalmente referencia a los sistemas informáticos utilizados para recoger datos (no a los medios de diagnóstico informatizados utilizados en el estudio) e indica que en el protocolo se debe identificar el sistema informático que se va a utilizar; los datos introducidos directamente en un CRDE se aceptan como datos originales o fuente, aunque el investigador debe tener el archivo original o una copia certificada; deben existir procedimientos normalizados de trabajo; además, al analizar la entrada de datos, se considera la firma electrónica y la auditoría de ensayos clínicos, indicando que el sistema debe permitir la reconstrucción del estudio, así como aportar seguridad, fiabilidad y confidencialidad. También plantea el entrenamiento del personal del promotor, así como

el que la FDA puede inspeccionar todo el proceso; con esta finalidad, el promotor facilitará el hardware, el software y el certificado de la auditoría del estudio, así como la autenticación de la firma electrónica.

3. El borrador de guía para la industria⁹ se encuentra en un archivo PDF (Adobe Acrobat Portable Document Format / SAS transport file format) y define como identificar el archivo y estandarizar los registros dentro de un archivo para facilitar la navegación por el mismo; asimismo, define la forma de presentación a las autoridades.

En España no existe todavía un entorno legislativo específico; en todo caso, se deberán aplicar las recomendaciones de buena práctica clínica de la Unión Europea.

Conferencia pronunciada el 06/04/00 en ocasión del seminario «Monitorización de ensayos clínicos "on-line"», organizado por ESAME Escuela del Medicamento, Barcelona.

Referencias

1. Pröve J. Remote data entry. Does it meet or miss our expectations? *Applied Clinical Trials* 2000;42-47.
2. Guerra J, Eriksson LO, Schatzman BD, Harper BD. Enhanced site performance through Merck's technology initiatives. *Applied Clinical Trials* 1999;46-52.
3. Santoro E, Nicolis E, Franzosi MG. Telecommunication technology for the management of large scale clinical trials: the Gissi experience. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 1999;60:215-23.
4. Raymond SA, Ross RN. Electronic subject diaries in clinical trials. *Applied Clinical Trials* 2000;48-58.
5. Kelly MA, Oldham J. The internet and randomised controlled trials. *International Journal of Medical Informatics* 1997;47:91-9.
6. Hyde A. Data capture technology. From remote data entry to direct data capture. *Applied Clinical Trials* 1999;49-94.
7. Electronic records, electronic signature and final rules. 21 CFR. Vol.62, Nr. 54:13429. March, 1997
8. Guidance for Industry. Computerized systems used in clinical trials. April, 1997.
9. Guidance for Industry. Draft. Electronic submissions of CRF's, case report tabulations (CRT's) and data to the Center for Biologics Evaluation and Research. May, 1988.

Amadeo Herreras Belled. *Aventis Pharma S.A., Madrid*

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Juan Ramón Castillo Ferrando, Joan Costa, Rafael Dal-Ré, Eduard Diogene, Jesús Frías, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Cándido Hernández, Ángela Idoipe, Joan-Ramon Laporte, Antonio Portolés, Carlos Romeo Casabona, Mónica Saldaña.

Comité de redacción: Olav Bakke, Inés Galende, Mónica Saldaña, Pau Salvà, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Depósito Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron - 08035 Barcelona
e-mail: icb@icf.uab.es

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción anual: 3.000 pts. / €18,03

ICB, versión electrónica: <http://www.icf.uab.es>

El boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Las autoridades sanitarias de Castilla-La Mancha, Murcia y de la Comunidad Valenciana contribuyen a su publicación. Además, *ICB* recibe apoyo económico de las siguientes instituciones: Almirall Prodesfarma, Amgen, Asta, AstraZeneca, Aventis Pharma, Bayer, Biomedical Systems, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Esteve, Faes, Farmaindustria, Ferrer, GlaxoWellcome, Grifols, Janssen-Cilag, Knoll, Lácer, Merck Farma y Química, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pharmacia, Phoenix International España, Roche, Rovi, Sanofi-Synthelabo, Schering España, Sero, SmithKline Beecham, Solvay, Uriach, Vita-Invest y Zambon. La SEFC no es responsable de las opiniones vertidas por los autores de los artículos publicados en *ICB*. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.