

2 INTRODUCCIÓN

2.1 LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE FÁRMACOS

Tras la II Guerra Mundial, la industria farmacológica se ha desarrollado espectacularmente, de tal manera que hoy en día se comercializan más de 10.000 principios activos con finalidad farmacéutica. Esto ha dado paso a grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes constituían consecuencia de muerte o de graves lesiones.

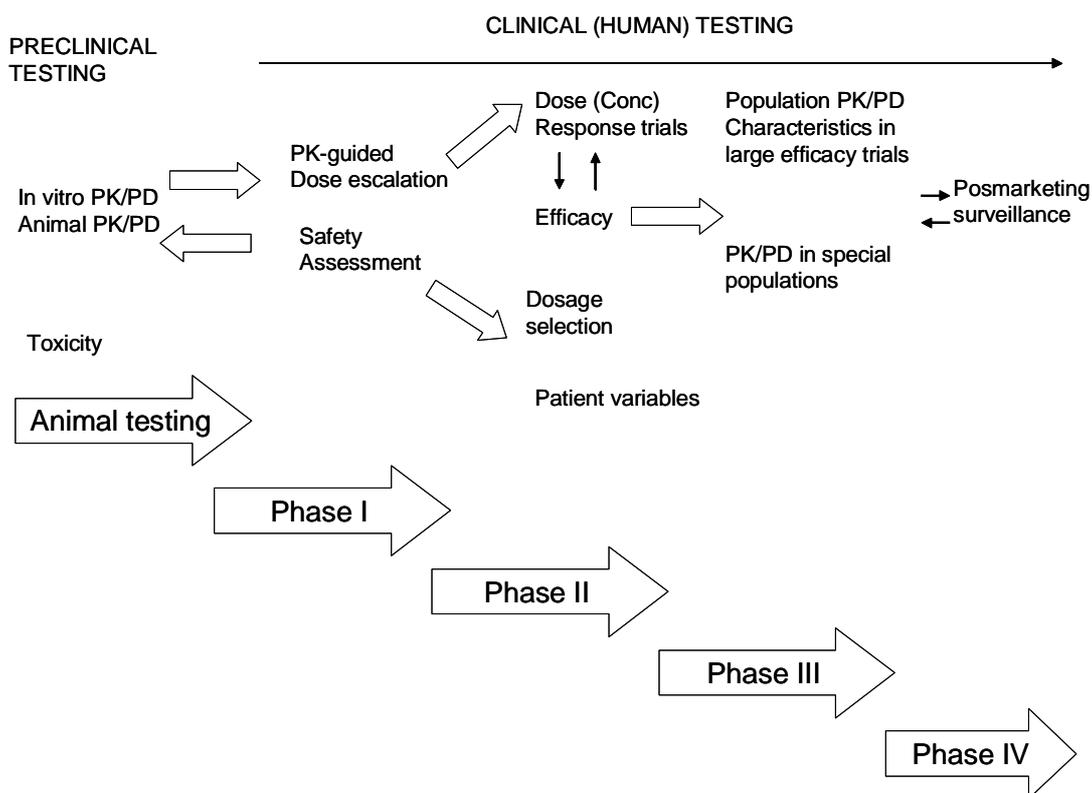


Figura 1: Fases del desarrollo de un fármaco (de epts.washington.edu/rfpk/teamrfpk/index.html).

Este rápido progreso ha sido acompañado de accidentes producidos por los efectos adversos de los medicamentos, tales como la focomelia producida por la talidomida a mitades de los años 60. Y es por ello, que la preocupación por la evaluación de la seguridad y eficacia, se ha desarrollado en paralelo a los nuevos fármacos.

Ensayo clínico de un fármaco se define como toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada a estudiar los efectos farmacodinámicos, establecer la eficacia en una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica, conocer el perfil de sus reacciones adversas y su seguridad (BOE: Real decreto 561/1993).

Cada vez se hacen más ensayos clínicos en España y de más calidad, así el 42,6% del gasto de la industria farmacéutica española es en I+D (Según la Acción Profarma-MINER de 1997 el gasto en 1996 en I+D fue de 40.515 millones de pesetas distribuido en Diseño y Obtención: 6764, Screening: 2187, Ensayos preclínicos 5334, Ensayos clínicos 14830, Ensayos galénicos 4516, Desarrollo de procesos 2385 y otros en 5498). El 40% de los ensayos son de Fase III y fueron realizados por laboratorios multinacionales, mayoritariamente. El tiempo en el desarrollo del ensayo clínico es crítico, ser el primero en el mercado tiene ventajas y gran repercusión, tanto en solucionar las patologías de los usuarios finales, los pacientes, como por parte de la industria farmacéutica de alcanzar una gran cuota de mercado (Alfaro y col., 1998).

Se requiere gran número de costosos ensayos (Monleón, 2000) para probar la eficacia de los fármacos, y en general es tras varios ensayos clínicos que se demuestra su eficacia y seguridad. Desde que se halla una nueva molécula con propiedades farmacológicas, tras haber pasado rigurosas pruebas preclínicas (animales, células, tejidos in vivo) y se da la autorización para la puesta en marcha de ensayos clínicos con pacientes pueden pasar varios años, estimándose en unos 10 años de media el lapso de tiempo desde el inicio de los primeros ensayos clínicos hasta que se puede demostrar eficacia y seguridad y este fármaco es registrado, pudiéndose comercializar. Solo una pequeña porción de todos los fármacos que se ensayan llegan a los pacientes, debido a su falta de eficacia, seguridad, u otro tipo de problemas. En la **Figura 1** pueden verse las diferentes fases del desarrollo de un fármaco.

Los fallos durante los ensayos clínicos causan que vuelvan a repetirse o realizarse nuevos ensayos hasta verificar la seguridad y eficacia del nuevo fármaco, este proceso hace que la puesta a punto de los nuevos fármacos sea un proceso largo y caro.

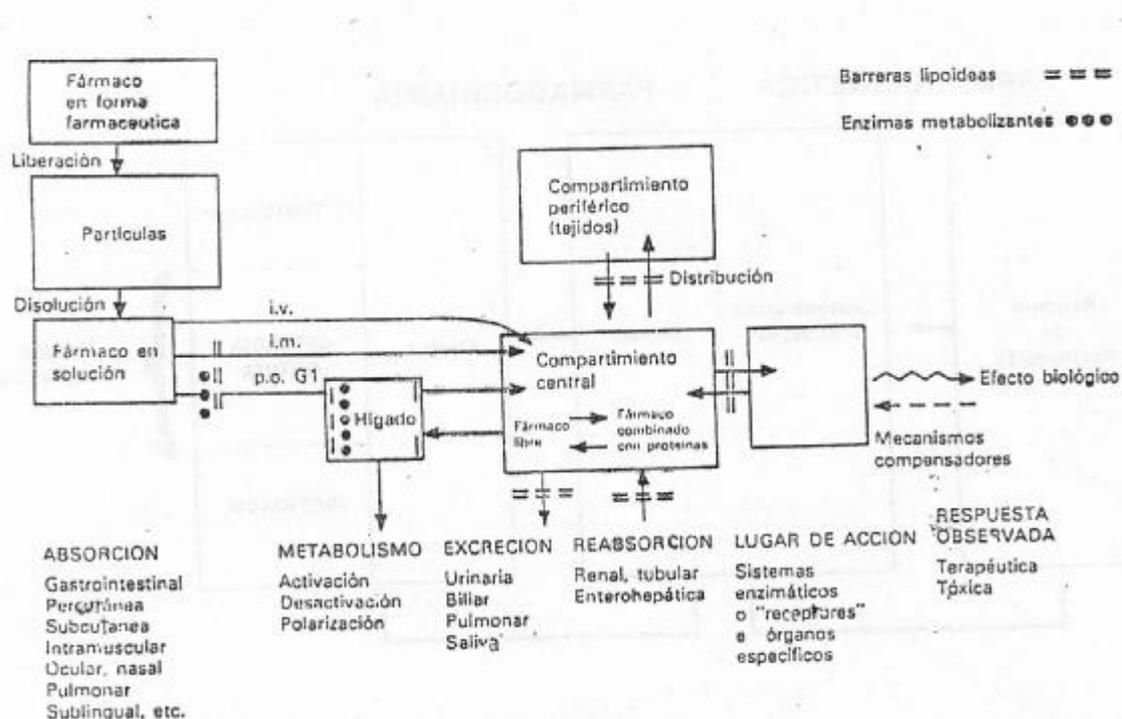


Figura 2: Esquema de los factores que influyen sobre el curso temporal de los niveles plasmáticos y sobre el inicio, duración e intensidad de los efectos de los fármacos (de Mateu, 2004).

Prevenir los fallos es un primer justificante de la utilización de la simulación, así pueden utilizarse los datos de los fallos de anteriores ensayos para mejorarlos en las futuras pruebas (Peck, 1997)

Las fases de desarrollo de un fármaco se clasifican en cuatro grandes grupos según la fase de desarrollo en la que se encuentra el fármaco en cuestión. Las principales diferencias de los estudios realizados en las cuatro fases derivan del número de pacientes a evaluar y de los objetivos del mismo. A medida que se

va obteniendo más información sobre el fármaco en fase de desarrollo, éste va superando pruebas y se intenta generalizar los resultados aumentando el número de pacientes incluidos en los estudios (Roset y col., 2003). En un apartado posterior se detallarán estas fases.

En posteriores apartados se detallarán los diferentes estudios que se llevan a cabo con fármacos y sus principales características.

2.1.1 BASE BIOLÓGICA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS: FARMACOCINÉTICA (PK) Y FARMACODINAMIA (PD)

Los fármacos son moléculas químicamente bien definidas que introducidas en el organismo llegan finalmente a nivel celular, donde a su vez interaccionan con otras moléculas para originar una modificación en el funcionamiento celular (efecto farmacológico). Es necesario conocer los mecanismos biológicos por los cuales el fármaco se absorbe, circula en sangre y se distribuye, las formas de cómo cumple su efecto farmacológico en el lugar de acción, los mecanismos de biotransformación o metabolización y cómo se eliminan y excretan sus metabolitos o el mismo fármaco inalterado para poder comprender su acción terapéutica en los pacientes (Samara y Granneman, 1997; Sheiner y Luden, 1992).

La Farmacocinética estudia el paso de los medicamentos a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolización o biotransformación y excreción de los fármacos. El conocimiento de la farmacología en la actualidad se realiza a nivel molecular. Los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos, con los procedentes de los ensayos clínicos de eficacia y seguridad, son los que configuran el perfil farmacológico de un nuevo medicamento, permitiendo establecer las directrices para su correcta utilización en la práctica clínica (Domínguez-Gil, 2000).

Son muchos los procesos implicados y los factores que influyen en cómo se distribuye en el tiempo y en el organismo un fármaco, como puede verse en la **Figura 2** su evolución temporal está determinada por el conjunto de procesos que sufre el fármaco en el organismo como son:

- Liberación a partir de la forma farmacéutica.
- Acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica (absorción).
- Distribución a distintos lugares del organismo, incluyendo la biofase.
- Eliminación del fármaco del organismo por biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos, que suelen ser menos tóxicos y menos efectivos que aquella (metabolismo).
- Excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc.).

Se miden las concentraciones del fármaco en el organismo, generalmente en

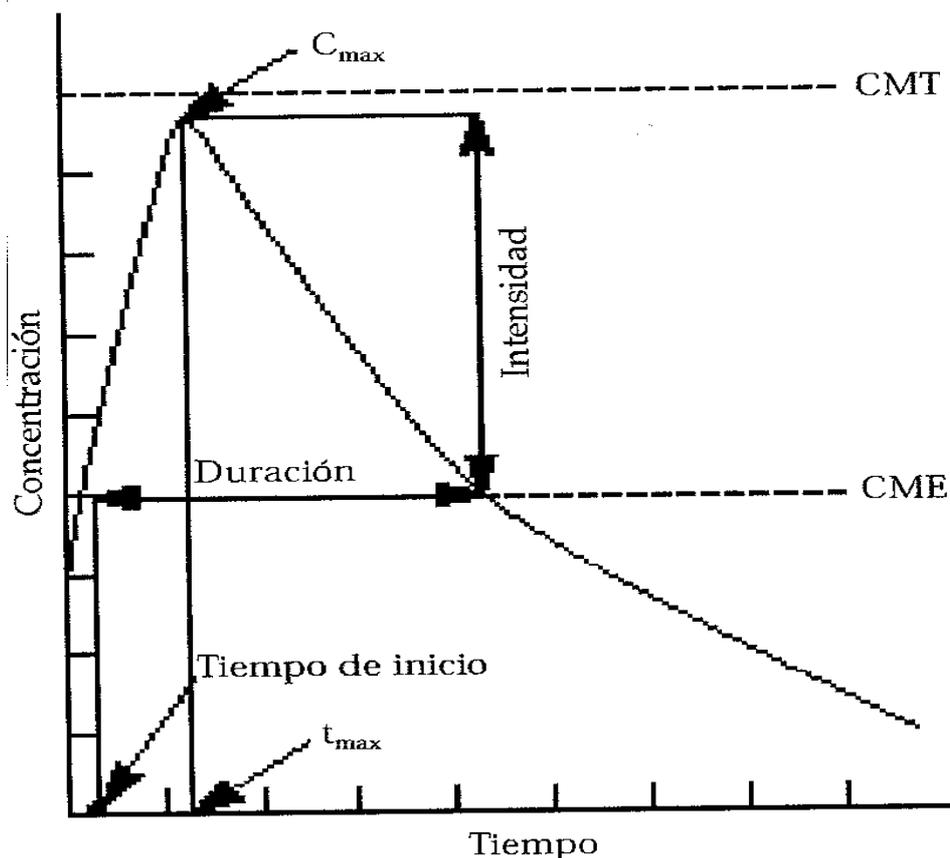


Figura 3: Representación del área bajo la curva (AUC) y algunos parámetros farmacocinéticos (de Domínguez-Gil, 2000).

plasma, a diferentes tiempos tras su administración, originando las curvas características que se ven en la **Figura 3**. En ella se resumen los principales procesos que concurren en el fármaco, absorción, distribución, metabolización y excreción. La relación de la curva de concentraciones plasmáticas con algunos parámetros farmacodinámicos se recoge en dicha figura, donde CME y CMT representan la concentración mínima eficaz y la concentración máxima tolerada, respectivamente. CMT es la concentración mínima necesaria en los receptores para que se produzca el efecto farmacológico. CMT representa la concentración a la cual se comienzan a manifestar los efectos indeseables.

La curva de concentraciones plasmáticas muestran otros valores parámetros cinéticos como:

- C_{max} (Concentración Máxima): Parámetro que depende de la dosis administrada y de la relación entre las constantes de velocidad de absorción (K_a) y eliminación (K_e).
- t_{max} : Tiempo necesario para que se alcance C_{max} . Es proporcional a la velocidad media de absorción.
- AUC (Area bajo la curva): Cálculo matemático obtenido al representar las curvas de concentraciones plasmáticas frente al tiempo y que se relaciona con la cantidad de fármaco que llega inalterada a la circulación sistémica.
- $t_{1/2}$ (Semivida de eliminación): Tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.

En la práctica clínica la absorción de un fármaco se expresa en función de dos parámetros, la concentración sérica máxima (C_{max}) y el tiempo en el que se alcanza dicha concentración (t_{max}).

Otros parámetros de valoración farmacocinética son:

Volumen aparente de distribución (V_d): Relaciona la dosis administrada con la concentración plasmática resultante. Es un concepto teórico ya que para la determinación del V_d se considera al organismo como un único compartimiento homogéneo en el que se distribuye el fármaco:

$$V_d = \frac{\text{dosis}}{CP} \quad \text{ó} \quad V_d = \frac{CFO}{CP}$$

(CP = Concentración plasmática, CFO = Cantidad de fármaco en el organismo)

El conocimiento de V_d es importante para calcular la dosis inicial de carga de un fármaco determinado y su vida media de eliminación.

- **Vida media plasmática:** (o vida media de eliminación). Es el tiempo necesario para eliminar el 50% del fármaco administrado del organismo. También puede definirse como el tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad.
- **Clearance o depuración:** Es la depuración o eliminación de un fármaco por unidad de tiempo. Es generalmente constante dentro de las concentraciones terapéuticas.
- **Clearance sistémico o total:** Es el índice o la depuración de un fármaco por unidad de tiempo, por todas las vías.
- **Clearance hepático:** Es la eliminación de un fármaco por biotransformación metabólica y/o eliminación biliar. En los fármacos que poseen gran clearance hepático como clor-promazina, imipramina, diltiazem, morfina, propranolol es importante tener en cuenta el flujo sanguíneo hepático. Toda modificación de este flujo modifica el clearance. También es importante el funcionalismo del hepatocito (insuficiencia hepática).
- **Clearance renal:** Es la cantidad de plasma depurado por unidad de tiempo y fármaco en la vía renal. En este proceso intervienen la filtración glomerular, la secreción activa y la reabsorción. Por filtración sólo pasa la fracción libre no ligada a proteínas. El clearance depende de la proporción de fracción libre del fármaco. La secreción activa depende de las proteínas transportadoras, las enzimas que intervienen y el grado de saturación de los transportadores. También es importante para la determinación del clearance renal el número de nefronas funcionantes.

El CI no indica cuánta es la cantidad de fármaco que se elimina sino el volumen de plasma que es liberado por minuto:

$$CI_{renal} + CI_{hepático} + otros\ CI = CI_{sistémico}.$$

- **Concentración estable o "steady state":** Los parámetros farmacocinéticos (vida media, V_d , CI) determinan la frecuencia de la administración de los fármacos y las dosis para alcanzar el estado de concentración estable o "steady state" de un fármaco. Es importante considerar que el efecto farmacológico o la acción terapéutica depende de que el fármaco alcance y mantenga una concentración adecuada en el sitio de acción y éste depende del estado de la concentración estable.
- **Biodisponibilidad:** Fracción de la dosis administrada que llega al plasma y que está disponible para cumplir el efecto farmacológico. La biodisponibilidad de los medicamentos es actualmente una de las propiedades fundamentales de su calidad, ya que las diferencias en la cantidad absorbida de un fármaco y/o en la velocidad de absorción, conducen a rendimientos terapéuticos distintos. La biodisponibilidad es una garantía farmacéutica necesaria, al igual que la pureza del fármaco y su valoración biológica, y por lo tanto debe ser objeto del control de calidad a que deben someterse todos los medicamentos.

Para facilitar la absorción y obtener la respuesta terapéutica deseada, es necesario que el fármaco se libere a una velocidad y cantidad precisa. La cinética de disolución es un aspecto muy importante en la biodisponibilidad de los medicamentos que se administran por vía oral, especialmente en forma sólida (comprimidos, grageas, etc.) que es la forma más habitual y conveniente de administrar fármacos. Regulando las características cinéticas del proceso de disolución de un medicamento o de su principio activo desde la dosificación, es posible controlar la

cinética del proceso de absorción y así regular la evolución plasmática del principio activo en el organismo, es decir su biodisponibilidad.

Por ello en Farmacotécnica es importante conocer los factores de los que depende la disolución del medicamento y su cinética, para correlacionarlos con los parámetros farmacocinéticos que ocurrirán "in vivo".

- **Bioequivalencia.** Dos formulaciones o dos medicamentos con el mismo principio activo pero de distinto origen que presenten la misma biodisponibilidad son bioequivalentes o equivalentes biológicos. Es decir que para que dos medicamentos que contienen el mismo principio activo, sean bioequivalentes, deben poseer una velocidad de absorción y una extensión o magnitud de la absorción, similares. El efecto farmacoterapéutico será también similar y en la práctica podrán utilizarse indistintamente.

Modelos farmacocinéticos

Para que la interpretación de las relaciones entre concentraciones y el efecto del fármaco sea correcta es necesario proponer un modelo farmacocinético que simplifique el complejo sistema biológico que es el organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. Se utilizan diferentes tipos de modelos matemáticos, a partir de los cuales se desarrollan las ecuaciones que describen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo con los procesos de absorción, distribución y eliminación.

Estos modelos permiten:

- Predecir concentraciones plasmáticas, tisulares y urinarias con cualquier régimen de dosificación.
- Calcular el régimen de dosificación óptimo para cada paciente.

- Estimar la posible acumulación del fármaco o sus metabolitos.
- Correlacionar concentraciones de fármaco con efecto farmacológico o toxicológico.
- Evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones.
- Describir el efecto de los cambios fisiológicos o patológicos en la absorción.
- Distribución y eliminación de los fármacos.
- Explicar interacciones entre fármacos.

Existen, principalmente, 2 tipos de modelos:

- Modelos compartimentales.
- Modelos fisiológicos.

Los modelos compartimentales (*Figura 4*) son modelos determinísticos, porque las concentraciones observadas determinan el tipo de modelo requerido para describir el perfil cinético del fármaco. Representan al organismo como una serie de compartimentos conectados reversiblemente unos con otros. El número de compartimentos necesarios para describir adecuadamente el comportamiento del fármaco en el organismo es el índice utilizado para categorizar estos modelos. Así, se habla de modelos monocompartimentales, bicompartimentales o multicompartimentales. Desde el punto de vista matemático éstos modelos se construyen utilizando ecuaciones diferenciales lineales. Conceptualmente, el fármaco tiene un comportamiento dinámico y la velocidad de los procesos se cuantifica mediante constantes de velocidad de entrada y salida del compartimento como se muestra en la *Figura 4*.

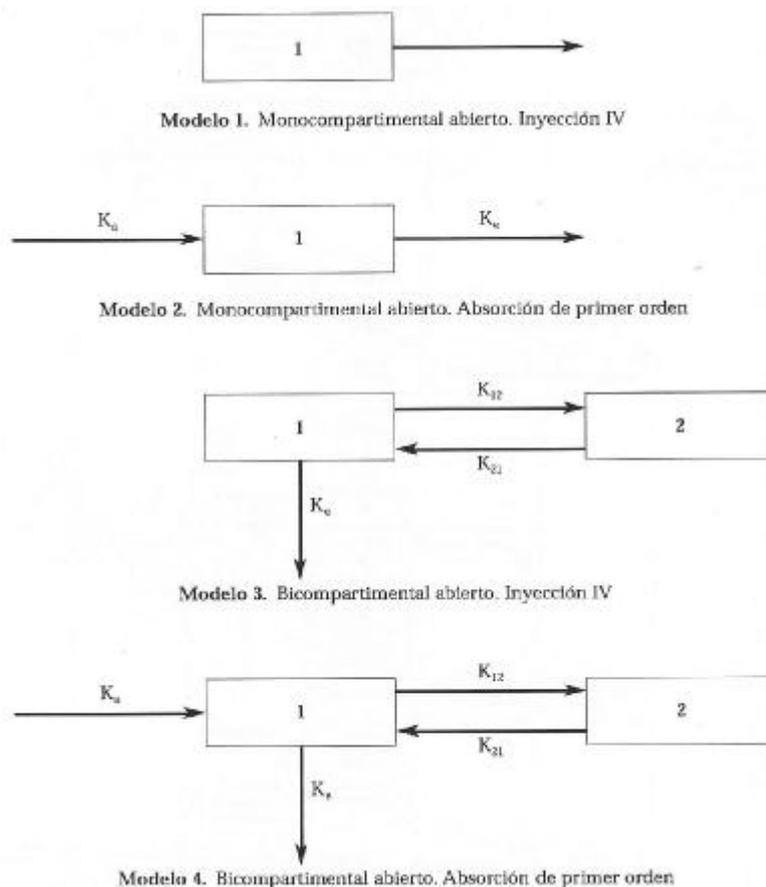


Figura 4: Representación esquemática de modelos compartimentales (de Domínguez-Gil, 2000).

Los modelos fisiológicos son también conocidos como modelos de flujos o modelos de perfusión y están basados en el conocimiento de datos anatómicos y fisiológicos. La principal diferencia entre estos modelos y los modelos compartimentales es que los modelos fisiológicos pueden ser aplicados a diferentes especies animales y, con algunos fármacos, la extrapolación de resultados al hombre es relativamente sencilla y fiable.

2.2 DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

2.2.1 VARIABILIDAD BIOLÓGICA

La biología y la práctica clínica indican que no hay dos sujetos iguales, así la farmacología demuestra que la misma dosis de fármaco provoca una intensidad de respuesta diferente en diferentes pacientes. Esta variabilidad es debida en parte a la farmacocinética (diferente absorción, metabolismo y excreción del fármaco) y también es de tipo farmacodinámico (interacción fármaco-receptor), por causas de tipo genético, ambiental o del curso clínico de las enfermedades (agudas, crónicas, etc) (Laporte, 1993).

La variabilidad inter e intra individual de los efectos de los fármacos en las personas, obliga a abordar el problema desde una perspectiva de grupo y no individual, aunque también existen estudios con 1 paciente y el efecto de diversos tratamientos (estudios n=1).

2.2.2 ¿POR QUÉ REALIZAR ESTUDIOS CON FÁRMACOS?

La evaluación del efecto de los fármacos, comprende 2 aspectos:

- 1.- Identificación del efecto: experiencia clínica + rigor metodológico.
- 2.- Cuantificación del efecto: medición de la intensidad de la respuesta en uno o varios pacientes o en términos de pacientes que responden al tratamiento.

Actualmente se utilizan diversos métodos para establecer la relación causa-efecto entre fármaco y enfermedad. La observación en un solo paciente puede sugerir la posibilidad de una nueva propiedad de un fármaco, o de un efecto adverso en él. En los estudios de casos y controles, se describe la asociación entre un factor (fármaco, narcótico, tóxico, etc) y la aparición de un nuevo

estado clínico, que puede apuntar a una relación de causalidad. Estos criterios no aseguran que estas observaciones sean debidas a la causalidad, pero pueden ayudar a descartar la posibilidad de coincidencia entre la exposición a un factor y los acontecimientos clínicos.

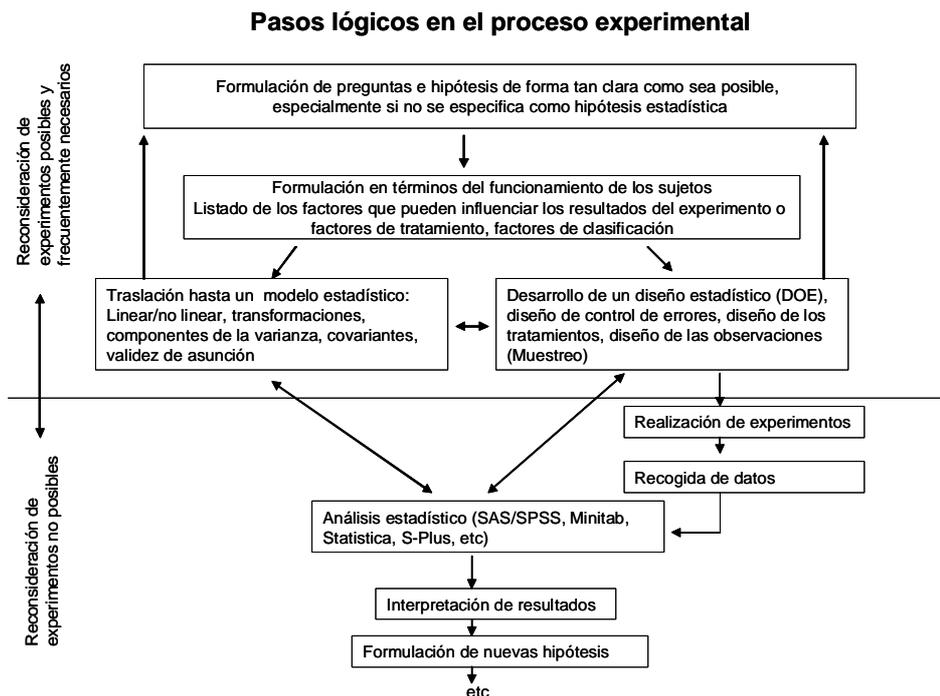


Figura 5: Esquema de verificación de una hipótesis mediante el método experimental.

Los estudios clínicos en que se compara el estado clínico de una población de pacientes antes y después de la administración del fármaco no permiten establecer relaciones de causalidad, ya que la mayoría de enfermedades tienen un curso impredecible, así muchas enfermedades graves pueden causar brotes con remisiones espontáneas. Las personas tienen tendencia a modificar su comportamiento al ser objeto de interés y eventualmente responder según la atención que se les da, independientemente de la naturaleza de la intervención. Otro motivo de la ineficacia de los ensayos no controlados es la regresión a la media: los pacientes que presentan valores extremos de una distribución

(enfermos) tienden por término medio a presentar valores menos extremos en las mediciones siguientes.

2.2.3 SESGOS. LA PRECISIÓN Y VALIDEZ DE UN ESTUDIO

Independientemente del tema y los objetivos de un estudio, que pueden ser de mayor o menor interés para la comunidad científica, lo que siempre se debe perseguir es que el estudio sea preciso y válido.

La prevención y control de sesgos potenciales debe prevenirse durante el diseño del estudio ya que en el análisis no va a ser posible solucionar los sesgos de selección e información. Por el contrario los factores de confusión sí pueden ser controlados en el análisis. Dichos factores de confusión van a producir una distorsión en la estimación del efecto, en el sentido de que el efecto observado en la población en estudio es una mezcla de los efectos debidos a una tercera (o más) variables (Pita-Fernández, 1996).

La meta fundamental que todo estudio clínico debe perseguir es la agudeza en la medición. Por ello, todo lo que amenace esta correcta medición debe ser identificado y corregido. Los elementos que amenazan estas mediciones son:

- Error Aleatorio.
- Error Sistemático.

La carencia de error aleatorio se conoce como precisión y se corresponde con la reducción del error debido al azar. Para reducir este error el elemento más importante del que se dispone es incrementar el tamaño de la muestra, con lo que aumentamos la precisión. Los intervalos de confianza y el error estándar se reducen al aumentar el tamaño muestral. Es por tanto necesario desde un principio preocuparse por el tamaño muestral del estudio que vamos a realizar definiendo la precisión y la seguridad del mismo. La precisión también se puede

mejorar modificando el diseño del estudio para aumentar la eficiencia de la información que se obtiene de los sujetos del estudio.

La carencia del error sistemático se conoce como validez. Esta validez tiene dos componentes: La validez interna, que es la validez de las inferencias a los sujetos reales del estudio y la validez externa o generalización en tanto se aplica a individuos que están fuera de la población del estudio. La validez interna es por tanto un prerequisite para que pueda darse la externa.

La validez interna que es la que implica validez de inferencia para los propios sujetos de estudio. Se ve amenazada por varios tipos de sesgos.

Se entiende por sesgos en un estudio clínico, los errores sistemáticos que producen una estimación incorrecta de asociación entre la exposición y la enfermedad. En definitiva producen una estimación equivocada del efecto.

Cuando realizamos un estudio o interpretamos los resultados del mismo nos podemos preguntar: ¿Podrían los resultados deberse a algo que los autores no han tenido en consideración? Como por ejemplo:

- Los grupos del estudio no son comparables debido a cómo fueron seleccionados los pacientes (sesgos en la selección).
- Los grupos de pacientes del estudio no son comparables debido a cómo se obtuvieron los datos (sesgos en la información).
- Los autores no han recogido información (o la han obtenido pero no la han utilizado) sobre un factor que se relaciona a la vez con la exposición y con el efecto estudiados (factor de confusión).

2.2.3.1 SESGO DE SELECCIÓN

Tal como indican Roset y col. (2003) este sesgo hace referencia a la distorsión o sesgo en la estimación del efecto derivado de la forma cómo se han seleccionado los sujetos en la muestra de estudio. No existe garantía de haber

incluido a todos los casos de una población y período concreto, corriendo el riesgo de perder representatividad.

Este sesgo se puede cometer:

- Al seleccionar el grupo control.
- Al seleccionar el espacio muestral donde se realizará el estudio.
- Por pérdidas en el seguimiento.
- Por la presencia de una supervivencia selectiva.

En los estudios experimentales, asignar aleatoriamente a los pacientes entre grupos de tratamiento permite controlar gran parte de este sesgo, ya que el nivel de participación de los individuos no suele ser diferente entre los grupos de estudio.

Los sesgos de selección pueden presentarse también en los estudios de casos y controles (Pita-Fernández, 1996) cuando el procedimiento utilizado para identificar el status de enfermedad (sesgo diagnóstico) varía o se modifica con el status de su exposición. Este sesgo se llama "sesgo de detección".

Los sesgos de selección son un problema fundamental en los estudios de casos y controles y en los estudios de cohortes retrospectivos donde la exposición y el resultado final ya han ocurrido en el momento en que los individuos son seleccionados para el estudio. Los sesgos de selección son poco probables en los estudios de cohortes prospectivos porque la exposición se determina antes de la presencia de enfermedad de interés. En todos los casos, cuando el sesgo de selección ocurre, el resultado produce una relación entre exposición y enfermedad que es diferente entre los individuos que entraron en el estudio que entre los que pudiendo haber sido elegidos para participar, no fueron elegidos.

Según describe Pita-Fernández (1996) el poder evitar este tipo de sesgo depende en gran medida de que el investigador conozca las fuentes de sesgo

potenciales. En los estudios de casos y controles, se recomienda utilizar dos grupos control para evitar sesgos de selección, ya que desde el punto de vista práctico es muy costoso. Uno de ellos puede ser una muestra poblacional, lo que posibilita el detectar el posible sesgo de selección al hacer estimaciones del efecto por separado. Si obtenemos la misma estimación del efecto en los controles poblacionales que con los otros controles podremos asumir que no hay sesgos en la selección de los mismos. A pesar de todo, siempre existe la posibilidad remota de que las dos estimaciones tuviesen el mismo grado de sesgo. Otra recomendación es utilizar muchas patologías como grupo control en lugar de pocas patologías y comprobar que las frecuencias de exposición son similares entre los diferentes grupos diagnosticados en los controles. En los estudios de seguimiento, se debe asegurar un seguimiento completo en ambos grupos.

2.2.3.2 SESGO DE INFORMACIÓN U OBSERVACIÓN

Este sesgo incluye cualquier error sistemático en la medida de información sobre la exposición a estudiar o los resultados. Los sesgos de observación o información se derivan de las diferencias sistemáticas en las que los datos sobre exposición o resultado final, se obtienen de los diferentes grupos. El rehusar o no responder en un estudio puede introducir sesgos si la tasa de respuesta está relacionada con el status de exposición. El sesgo de información es una distorsión en la estimación del efecto por errores de medición en la exposición o enfermedad o en la clasificación errónea de los sujetos. Las fuentes de sesgo de información más frecuentes son:

- Instrumento de medida no adecuado.
- Criterios diagnósticos incorrectos.
- Omisiones.
- Imprecisiones en la información.
- Errores en la clasificación.
- Errores introducidos por los cuestionarios o los encuestadores.

Los errores de clasificación son una consecuencia directa del sesgo de información. Esta clasificación puede ser "diferencial" si el error de clasificación es independiente para ambos grupos o "no diferencial" si el error de clasificación es igual para ambos grupos de estudio, produciéndose una dilución del efecto con una subestimación del mismo.

Los encuestadores pueden introducir errores de clasificación "diferencial" si conocen las hipótesis del estudio y la condición del entrevistado. Este tipo de problema se puede controlar por medio de:

- Desconocimiento del entrevistado.
- Desconocimiento de las hipótesis de estudio.
- Utilización de cuestionarios estructurados.
- Tiempos de ejecución de la entrevista definitiva.
- Utilización de pocos entrevistadores.

Los sesgos, el azar y la presencia de variables confusoras deben, finalmente, tenerse en cuenta siempre, como explicación posible de cualquier asociación estadística ya sea esta positiva, negativa o no existente.

2.2.3.3 LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Antes de poder analizar estadísticamente los datos es necesario proceder a su recogida de forma ordenada y sistemática y a tratar los cuestionarios o cuadernos de recogida de datos (CRF) de manera electrónica, este proceso se denomina Gestión de datos o "Data Management" (DM). Este proceso viene definido por las guías ICH de gestión de datos clínicos.

Muchos errores o déficits durante las conclusiones del estudio se producen por defectos en el proceso de gestión de datos.

Los diferentes pasos de este proceso, estandarizados en el tratamiento de la información de los ensayos clínicos y en general, en los estudios clínicos se puede observar en la **Figura 6**.

La investigación clínica es un proceso no exento de imperfecciones, especialmente en cuestiones relativas a su:

- Gestión.
- Comunicación.
- Coordinación.
- Planificación.

La información contenida en el CRF puede estar presente pero ser incorrecta o ser ausente.

Data Management Process Flow

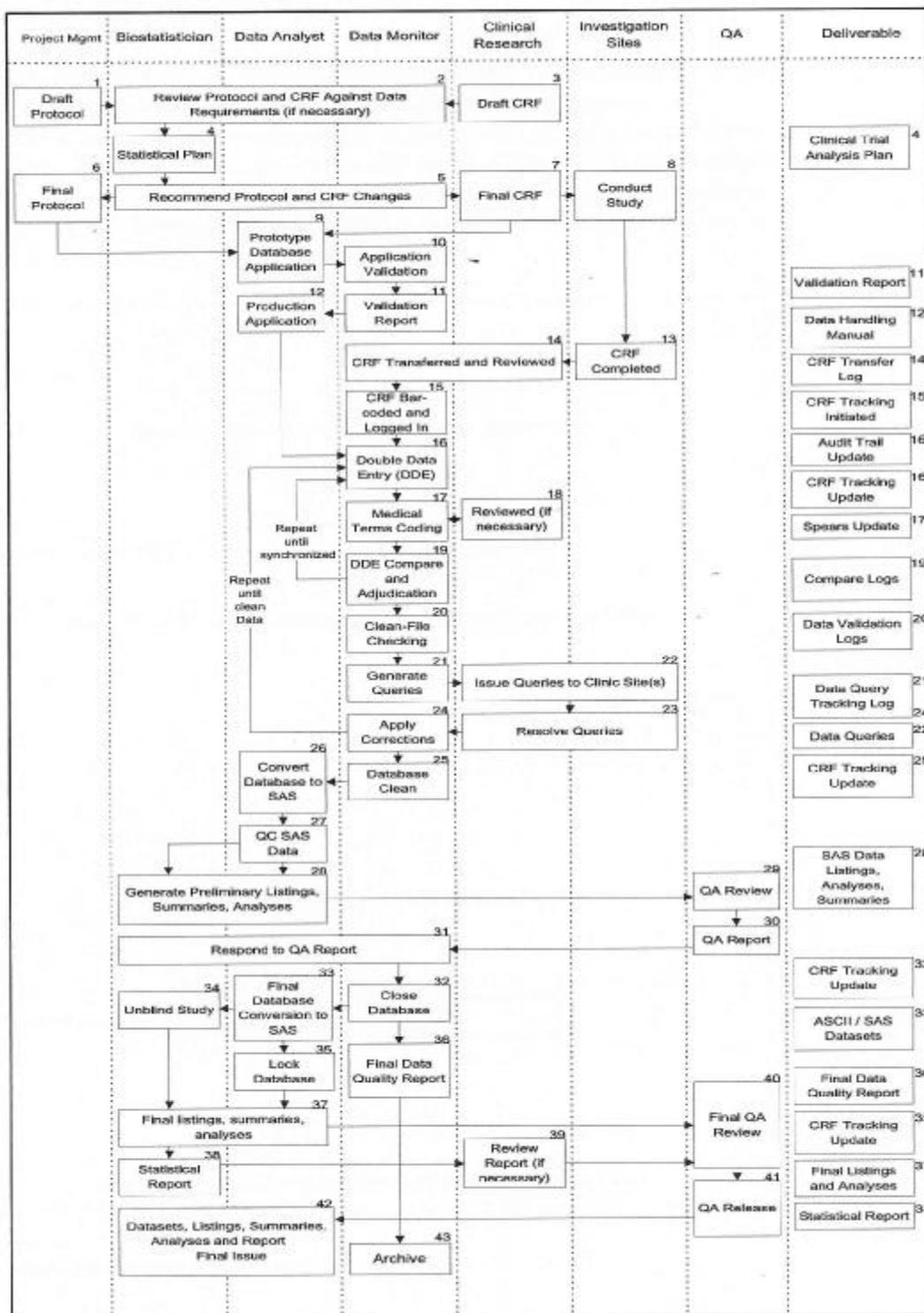


Figura 6: Esquema de la gestión de datos de un estudio clínico en 43 puntos (de www.symetric.com).

Las incorrecciones presentes en el CRF pueden ser:

- Detectables: Se detectan mediante sistemas de detección como chequeos, filtros, listados.
- No detectables.
- Sospechosas: Valores fuera de rango ("outliers").

De la información ausente en el CRF puede ser que no exista el dato o que exista pero sea desconocido. Estos últimos datos pueden ser reclamados mediante el establecimiento de unos formularios, en forma de pregunta, dirigidos a los investigadores participantes en el estudio y que se denominan "queries".

Es necesario disponer de un sistema informático adecuado para recoger la información de los estudios que permita identificar y reducir a la mínima expresión los errores durante el proceso DM, asegurando que los datos analizados sean correctos.

Una de las aportaciones de este trabajo, como se detallará más adelante, ha sido la validación de un sistema informático DM de gestión de calidad y base de datos de ensayos clínicos que se ha denominado Hipócrates Clinical Trials, que puede encontrarse en el CD anexo a esta tesis.

2.2.4 TIPOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Es habitual dividir los estudios clínicos (Monleón y col., 2003^d) en experimentales y no experimentales. En los estudios experimentales se produce una manipulación de una exposición determinada en un grupo de individuos que se compara con otro grupo en el que no se ha intervenido, o al que se expone a otra intervención. Cuando el experimento no es posible se diseñan estudios no experimentales que simulan de alguna forma el experimento que no se ha podido realizar.

<i>Tipos de Estudios Clínicos/Epidemiológicos</i>	
<p>Experimentales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico • Ensayo de campo • Ensayo comunitario de intervención 	<p>No experimentales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios ecológicos • Estudios de prevalencia • Estudios de casos y controles • Estudios de cohortes o de seguimiento
<i>Tipos de Estudios Epidemiológicos II</i>	
<p>DESCRIPTIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • En Poblaciones <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudios ecológicos • En Individuos <ul style="list-style-type: none"> ○ A propósito de un caso ○ Series de casos ○ Transversales / Prevalencia <p>ANALÍTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Observacionales <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudios de casos y controles ○ Estudios de cohortes (retrospectivos y prospectivos) • Intervención <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensayo clínico ○ Ensayo de campo ○ Ensayo comunitario 	

Tabla 1: Clasificación de los estudios clínicos/Epidemiológicos (de Pita-Fernández, 1996).

En la **Tabla 1** se resumen los diferentes tipos de estudios. Si ha existido manipulación pero no aleatorización se habla de estudios “cuasi-

experimentales". Existen diferentes clasificaciones de los diferentes estudios y así también algunos autores describen los estudios como se señalan en la **Tabla 1**.

Desde el punto de vista de la clasificación de la evidencia científica según el diseño del estudio, los estudios pueden ordenarse según el esquema presentado en la **Figura 7**.

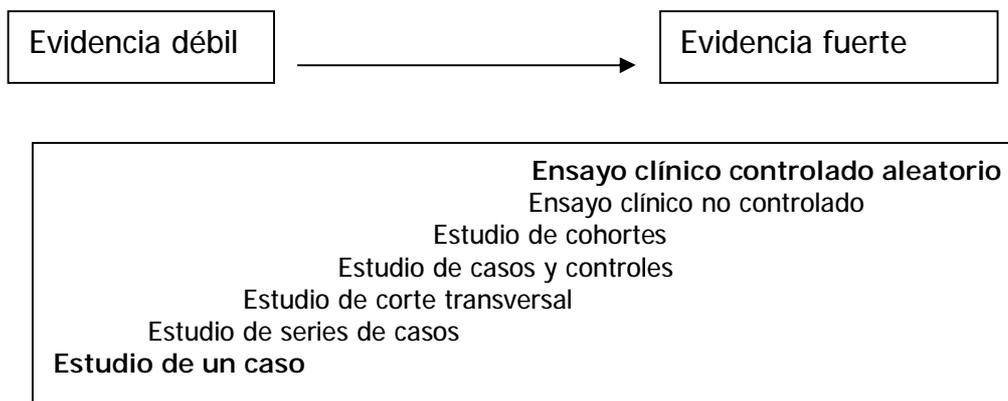


Figura 7: Escala de los diversos tipos de investigación según la fortaleza de su evidencia.

2.2.5 ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

Son aquellos estudios clínicos experimentales en que se da un grupo control o de referencia. Constituyen los estudios clínicos por excelencia.

En los estudios experimentales, los sujetos que participan son seleccionados a partir de una población y distribuidos al azar en tantos grupos como se requiera, que en general serán 2, el de los pacientes tratados con el fármaco experimental y el de los pacientes con el fármaco control (placebo o fármaco de efectos conocidos [fármaco de referencia]).

La asignación al azar de los pacientes permite que tomada una muestra de pacientes suficiente, se distribuyan al azar también las variables pronóstico del estudio (edad, grado de evolución de la enfermedad, otras patologías, otros fármacos que tome el paciente, etc), esto constituirá parte de la asignación aleatoria de los grupos. Cualquier diferencia que se detecte entre los grupos de tratamiento se deberá a los tratamientos farmacológicos y no a otras variables que puedan influir, otorgando causalidad al tratamiento.

Otros tipos de estudios son los observacionales, que se realizan cuando no pueden desarrollarse los de tipo experimental por razones organizativas o éticas, y en donde se observa la realidad. En estos estudios, no puede asegurarse que otros factores diferentes al tratamiento o la variable del estudio, no influyan en un grupo u otro de manera diferente. Cuando no se pueda realizar una asignación aleatoria de los tratamientos a los pacientes, se puede optar por 2 vías: estudio de cohortes y estudio de casos y controles.

2.2.5.1 ASPECTO EXPERIMENTAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

Desde el punto de vista experimental, el ensayo clínico es un experimento planificado que tiene por objeto evaluar la eficacia de las intervenciones médicas o quirúrgicas.

Sus fases conceptuales son:

- 1- Selección de pacientes a partir de una población de referencia: A partir de la población de pacientes con la enfermedad de interés.
- 2- Distribución aleatoria de los participantes en el grupo de control y del grupo experimental.
- 3- Aplicación de las investigaciones previstas (en protocolo).
- 4- Medida de los resultados.

Deben tenerse en cuenta, y en cada una de las fases, los sesgos que pueden cometerse.

En primer lugar debe formularse el objetivo del ensayo clínico, que determinará los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, el tipo de ensayo clínico, el número de pacientes, la duración del ensayo, y los parámetros o variables clínicas que van a ser medidas

2.2.5.2 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el protocolo del ensayo clínico, se especifica cómo van a reclutarse los pacientes y los criterios de inclusión y exclusión de éstos. También se especificará la cantidad de pacientes necesarios para el ensayo.

La fuente de reclutamiento de los pacientes puede ser muy diversa: centros de atención primaria, hospitales, etc y dependiendo de estas fuentes puede resultar que presenten una gravedad de la enfermedad mayor o menor (enfermos de cardiopatía de atención primaria o ingresados en el servicio de cirugía vascular de un hospital).

Los criterios de inclusión pueden ser más o menos restrictivos, según los objetivos del ensayo, así en muestras de pacientes homogéneas (criterios muy estrictos) será más fácil detectar diferencias entre fármacos, en el caso que se presenten, mientras que en muestras más heterogéneas (criterios menos estrictos), será más difícil detectar diferencias, pero las conclusiones del ensayo serán aplicables a una población de referencia más amplia.

Los criterios de exclusión afectan también a la homogeneidad y validez externa del ensayo clínico, estos criterios se aplican también para prevenir posibles

efectos adversos a pacientes de grupos de riesgo elevado o que puedan presentar contraindicaciones específicas a alguno de los tratamientos probados.

Respecto al tamaño de la muestra, dependerá principalmente de 3 factores:

- 1- La homogeneidad de las poblaciones del estudio: Las muestras más homogéneas presentan más probabilidades de detectar pequeñas diferencias, en el caso de poblaciones heterogéneas será necesaria una mayor cantidad de muestra.
- 2- Grado de las diferencias a medir.
- 3- Errores tipo I (α) y tipo II (β) que se consideren aceptables.

El error de tipo I (α) consiste en rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera, es decir afirmar que existen diferencias entre los 2 grupos de fármacos cuando en realidad no existen.

El error de tipo II (β) consiste en afirmar que no existen diferencias cuando éstas en realidad no existen. El poder estadístico del estudio es $1-\beta$, generalmente se fija en 0,8 a 0,9 ($\beta=0,2$ y $\beta=0,1$)

2.2.5.3 ASIGNACIÓN ALEATORIA

Da lugar a una distribución equilibrada de las características de los pacientes entre los diferentes grupos de tratamiento. Asegura que los grupos de pacientes incluidos en el ensayo sean semejantes en todas las características relevantes menos en el tratamiento que cada uno recibe.

La asignación aleatoria de los tratamientos experimentales se realiza tras comprobar los criterios de inclusión/exclusión de los pacientes. El paciente debe autorizar por escrito su deseo de participar en el ensayo, mediante el documento denominado consentimiento escrito o consentimiento informado.

Una modalidad de asignación aleatoria de los tratamientos es la asignación por bloques. Este procedimiento asegura que las principales características pronósticas conocidas, se distribuyan de manera equilibrada entre los grupos de tratamiento. Por ejemplo, si la edad o el sexo constituyen un factor pronóstico de peso, primero se forman los estratos según estas variables y los pacientes de cada estrato son distribuidos al azar entre las diferentes modalidades de tratamiento. También puede considerarse como factor pronóstico el centro u hospital donde se realicen los ensayos.

Si se desea asegurar que más de una variable se distribuya simultáneamente de manera equilibrada entre los grupos de tratamiento, se aplica el método de minimización de bloques, en donde se asignan nuevos pacientes de forma que la suma de los pacientes en cada bloque quede equilibrada, según todos los estratos relevantes (sexo, edad, centro, etc.)

2.2.5.4 ENMASCARAMIENTO

Las personas tienden a hacer aquello que se espera que hagan de ellas y los pacientes tienden a evolucionar como se espera de ellos que evolucionen, así es necesario que el paciente y también el investigador desconozcan el tratamiento que se asigne al paciente, ya que el investigador puede pensar que un tratamiento puede ser más beneficioso que otro, en detrimento del otro tratamiento.

La forma de llevar a cabo el enmascaramiento, suele ser el doble ciego, así tanto el paciente como el investigador desconocen el tratamiento asignado. Es necesario que la forma de administración, color, sabor y aspecto sea igual en los 2 tratamientos. Así en los ensayos en que se comparan vías diferentes de administración, se pueden dar problemas de una correcta realización del enmascaramiento, y puede solucionarse dando placebo a los pacientes. Por

ejemplo si los pacientes del grupo de tratamiento A, reciben el fármaco por vía oral y los pacientes del grupo B por vía venosa, a los pacientes del grupo A se les suministrará placebo por vía venosa y a los del grupo B, placebo por vía oral.

No siempre debe realizarse ensayos con enmascaramiento doble ciego: por ejemplo si existe un riesgo innecesario para el paciente, o no es posible disponer de una fórmula galénica adecuada, o si los efectos farmacológicos de los fármacos permiten detectar uno u otro tratamiento, o si puede perjudicar la relación médico-paciente.

2.2.5.5 FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los estudios realizados en la fase de desarrollo de un fármaco se clasifican en cuatro grandes grupos según la fase de desarrollo en la que se encuentra el fármaco como se puede observar en la *Figura 1*. Las principales diferencias de los estudios realizados en las cuatro fases derivan del número de pacientes a evaluar y de los objetivos a cumplir. A medida que se va obteniendo más información sobre el fármaco en fase de desarrollo y que éste va superando pruebas, se va aumentando el número de pacientes incluido en los estudios. Desde el punto de vista de los objetivos, las primeras fases pretenden conocer el perfil farmacocinético y de seguridad, las fases posteriores su eficacia clínica y la última la efectividad en la práctica clínica.

En la primera fase de desarrollo de los fármacos, Fase I, se pretende la definición y caracterización de nuevos tratamientos farmacológicos en humanos, para posteriormente evaluar su eficacia y seguridad. El objetivo de la investigación durante esta fase crucial es establecer la tolerabilidad y factibilidad de los fármacos por lo que se definirá una dosis de tratamiento que sea segura para poder establecer posteriormente su eficacia.

La Fase I suele realizarse con voluntarios sanos, excepto en aquellos casos en que se ponga en juego la vida de aquellos, ya que los efectos adversos relacionados con el tratamiento son leves y no deben producir daño al estar perfectamente controlados. En ocasiones los objetivos pueden ser la búsqueda de datos farmacocinéticos o farmacodinámicos.

Según Laporte (1993) el objetivo de los estudios de Fase II es conocer la farmacocinética del nuevo fármaco, así como su farmacodinamia (naturaleza de la acción farmacológica y relaciones dosis/respuesta). En Fase II se identifican nuevos regímenes terapéuticos y se pretende decidir cuáles deben ser evaluados en futuras fases del fármaco.

Los estudios Fase III constituyen la fase definitiva en la evaluación de nuevos tratamientos. Se incluyen centenares de pacientes con indicación del tratamiento de estudio, buscando una mayor evidencia de la eficacia y seguridad del medicamento y su comparación con otros fármacos o pautas terapéuticas. Su objetivo es evaluar la eficacia del tratamiento respecto a un tratamiento estándar y comparar la incidencia y la gravedad de los acontecimientos adversos también en comparación con el tratamiento estándar. En algunas enfermedades o fases específicas de una determinada afección puede no existir ningún tratamiento estándar, por lo que en estos casos el efecto del nuevo tratamiento se compara respecto a placebo. La asignación de los pacientes entre los grupos de estudio se realiza de forma aleatoria, lo que permite obtener grupos de pacientes totalmente homogéneos, evitando de esta forma el sesgo de confusión.

La última fase de desarrollo, Fase IV, es posterior a la comercialización del producto, y se realizan estudios con el objetivo de obtener más información sobre el perfil de efectividad y seguridad del fármaco, realizando estudios en muestras muy superiores a las anteriores (incluso de miles de pacientes) y con tiempos de seguimiento también superiores. Los estudios Fase IV son estudios realizados una vez las autoridades sanitarias han admitido el registro del nuevo

fármaco tras las fases I-III y éste se ha comercializado, por lo que los objetivos que motivan la investigación son diversos. Los objetivos generales de los estudios Fase IV son la presencia y detección de efectos adversos y su causalidad (farmacovigilancia), la eficacia en condiciones habituales (efectividad) y la búsqueda de nuevas indicaciones.

2.2.5.6 CLASIFICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SEGÚN ICH

Según las "guidelines ICH" (ICH E8 <http://www.ifpma.org/pdfifpma/e8.pdf>) la clasificación de ensayos de acuerdo con el objetivo del estudio es:

Farmacología humana:

- Aseguramiento de tolerancia.
- Definir/describir PK y PD.
- Explorar metabolismo de los fármacos y sus interacciones.
- Estimar actividad.
- Estudios de dosis/tolerancia.
- Estudios de dosis PK y PD: Simple y múltiple.
- Estudios de interacción de fármacos.

Estudios terapéuticos exploratorios:

- Explorar el uso de la indicación.
- Estimar la dosis para siguientes estudios.
- Proveer la base para estudios de diseño confirmatorio, variables principales y metodologías.
- Ensayos iniciales de relativa o poca duración en una población bien definida, usando variables indirectas "surrogates" o bien variables farmacológicas o clínicas
- Estudios de dosis-respuesta

Estudios terapéuticos confirmatorios

- Demostrar/confirmar eficacia.

- Establecer un perfil de seguridad.
- Proveer una base adecuada para asegurar el riesgo/beneficio en relación a la consecución de la licencia del fármaco.
- Establecer relaciones de dosis respuesta.
- Estudios adecuados y correctamente controlados para establecer eficacia.
- Estudios de dosis/respuesta paralelos y aleatorizados.
- Estudios clínicos de seguridad.
- Estudios con objetivos de mortalidad/morbilidad.
- Ensayos simples de gran tamaño.
- Estudios comparativos.

Estudios de uso terapéutico:

- Refinamiento del entendimiento del riesgo/beneficio en relación con poblaciones o ambientes especiales o generales.
- Identificación de reacciones adversas poco comunes.
- Comprensión del refinamiento de dosis.
- Estudios de falta de eficacia comparativos.
- Estudios con objetivos de mortalidad/morbilidad.
- Estudios con variables principales adicionales.
- Ensayos simples de gran tamaño.
- Estudios farmacoeconómicos.

2.2.5.7 EXTRAPOLACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Para extrapolar los resultados clínicos a la práctica clínica habitual, pueden realizarse ensayos clínicos pragmáticos, que respeten las condiciones de la práctica clínica habitual con asignación aleatoria de los tratamientos, o

mediante estudios descriptivos y analíticos para el desarrollo de estudios de utilización de medicamentos.

Características	Ensayo clínico controlado EFICACIA	Práctica clínica habitual EFECTIVIDAD
Nº pacientes	100-1000	10.000-10.000.000
Problema estudiado	Bien definido	Mal definido (y con enfermedades asociadas)
Duración	Días-semanas	Días a años
Población	Se excluye a los pacientes con contraindicaciones, mujeres gestantes, niños, ancianos, etc	Toda la población Heterogeneidad
Otros tratamamientos	No (se evitan)	Suelen tomar más de un fármaco
Dosis	Fijas	Variables
Forma de uso	Continua	Intermitente
Condiciones	Seguimiento riguroso, Paciente informado	Seguimiento menos riguroso, Paciente poco informado

Tabla 2: Diferencias entre eficacia y efectividad de los medicamentos.

En la **Tabla 2** se resumen las diferencias entre el uso de fármacos en el ensayo clínico de Fase III y la práctica clínica habitual. En estos ensayos clínicos, previos a la comercialización del fármaco sólo ofrecen una primera impresión de los efectos adversos potenciales.

2.2.5.8 POBLACIONES DE ANÁLISIS: ANÁLISIS DE INTENCIÓN DE TRATAR (ITT)

En los últimos años se ha estandarizado la utilización de métodos científicos, estadísticos y epidemiológicos en el diseño de los estudios utilizados para comprobar diferentes teorías acerca del diagnóstico y tratamiento que sean lo más reales posibles. Dentro de este contexto aparecen los estudios aleatorizados y controlados, que constituyen, por ahora, la mejor manera de acercarse a la realidad de los ensayos clínicos. Sin embargo, el análisis de la información obtenida por aquellos puede ser manipulado de variadas formas, en ocasiones para el beneficio de la empresa privada o para satisfacer al autor en su necesidad de demostrar sus objetivos. Otras veces, los datos se presentan de forma real pero incompleta, lo que necesariamente altera los resultados finales y por tanto la percepción que se tiene sobre las conclusiones del estudio.

La validez del estudio dependerá en gran medida de la representatividad de la muestra con respecto a la población de procedencia. Así pues, la muestra elegida debe reproducir la población de origen, al menos en todos aquellos aspectos que se suponen, a priori, que influyen en el estudio. La población objeto de estudio debe ser recogida en el protocolo del estudio clínico y quedar bien enmarcada dentro de la hipótesis de trabajo. Suelen considerarse diferentes poblaciones o grupos de análisis tales como:

- Población por intención de tratar (ITT)
- Población por protocolo (PP)
- Todos los pacientes aleatorizados (TPA)

Con el fin de ajustar los resultados de los ensayos a la práctica clínica real (*Tabla 2*), surge la necesidad de utilizar el análisis del grupo ITT. Tal como su nombre señala, este método estadístico busca incluir dentro del análisis final de los datos a todos los pacientes que en algún momento fueron candidatos a

recibir el(los) esquema(s) de intervención terapéuticos propuesto(s) dentro del estudio. Si en un estudio se incluyó una muestra inicial de 100 pacientes, y después de los abandonos de tratamiento, de las muertes de pacientes relacionadas o no con el tratamiento y de la exclusión por otros motivos, la muestra final es de 80 pacientes (Población PP), el análisis estadístico suele hacerse sobre la muestra final del estudio (80), de tal forma que si 40 pacientes se beneficiaron, entonces se afirma que el 50% de los pacientes se beneficiarán de este tratamiento. Sin embargo, esto no es necesariamente cierto puesto que los 20 pacientes que se retiraron del estudio por diferentes razones (que no necesariamente se relacionan con su enfermedad o con el tratamiento) no fueron incluidos en la población final y, por tanto, el denominador, en el momento de realizar los cálculos varía indefectiblemente, beneficiando o perjudicando uno de los resultados.

La definición de análisis de intención de tratar ha sido empleada de muy diferentes maneras. En un estudio exhaustivo (Hollis y Campbell, 1999) en el cual se revisaron todos los ensayos controlados aleatorizados publicados durante el año de 1997 en cuatro prestigiosas revistas del área médica (British Medical Journal, Lancet, New England Journal of Medicine y JAMA) el 48% de los estudios reportaron su análisis como ITT, pero cada uno evaluó las variables y los pacientes de formas diferentes de tal forma que la definición de "análisis de intención de tratar (ITT)" se modificó repetidamente.

Según Hollis y Campbell (1999), el análisis ITT debe aplicarse al análisis de datos resultantes de un estudio para el cual debe obtenerse la mayor cantidad posible de información acerca de todos los pacientes que se incluyeron inicialmente en el estudio, independientemente de que lo hayan completado o no. Al reducir los factores de error derivados exclusivamente del medio experimental, esta población estudiada se acerca más a la población de la práctica diaria y, por tanto, los resultados obtenidos cobran una validez mayor. Así, se permite la descripción de la efectividad (si en realidad sirve o no), más que la eficacia (a qué pacientes sirve) de un tratamiento propuesto y

eventualmente implicar cambios en las políticas de manejo de las diversas patologías.

Esta manera de abordar la información es particularmente útil (y necesaria) en los estudios pragmáticos. Un estudio pragmático es un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado que puede ser ciego o no, en el cual se comparan dos tipos de tratamiento de una patología en particular, por ejemplo el uso de cirugía vs angioplastia para obstrucción de las arterias coronarias en pacientes post infarto. No hay comparación con placebo, puesto que lo que se busca es evaluar la efectividad de ambos tratamientos y elegir el mejor. Si a través del análisis ITT se evalúan todos los pacientes adecuadamente y se controlan las variables, entonces la información obtenida será confiable.

Factores que afectan el análisis ITT

El control de las variables que intervienen en el análisis ITT es complejo. En primer lugar, para poder realizar un análisis significativo y útil debe disponerse de toda la información necesaria y, según los autores, frecuentemente la información es incompleta, lo que genera fallos en la interpretación de los resultados. La inclusión de un número absoluto de pacientes conlleva interrogantes como la utilidad de incluir a los pacientes que no iniciaron el estudio por razones ajenas a la aleatorización y al control del estudio, puesto que en condiciones normales tampoco hubieran recibido el tratamiento. En segundo lugar, se ha expresado la necesidad de englobar dentro del análisis ITT a los pacientes que no cumplieron el tratamiento de forma adecuada puesto que la falta de adherencia al tratamiento puede ser un factor importante en la práctica clínica y los resultados que proporcionen los pacientes con tratamientos incompletos son valiosos. Para ajustar de mejor forma los resultados a la práctica clínica el análisis de intención de tratar debe abarcar también a los pacientes incluidos de forma errónea. De acuerdo con Hollis y Campbell (1999) si esto ocurre dentro de un estudio controlado, es aún más probable que pueda ocurrir en la vida real.

El análisis del grupo ITT implica no sólo el manejo de los resultados obtenidos sino también un diseño del estudio que debe ser suficientemente controlado y adecuado para permitir que esta estrategia de evaluación de la información funcione correctamente. Idealmente el diseño debe ser suficientemente claro acerca de los criterios de exclusión e inclusión, las variables a evaluar y el objetivo principal. Debe obtenerse la mayor cantidad de información de los pacientes y hacer un seguimiento de los que abandonan el tratamiento y en el momento de realizar su análisis, incluirlos a todos dentro del grupo al cual se asignaron inicialmente (100, en el ejemplo). El informe de los resultados debe realizarse de acuerdo con los datos obtenidos con el análisis del grupo ITT y así describirlo. Debe describirse la información faltante y las implicaciones que esta ausencia de información tiene para el resultado final.

2.3 SIMULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE FÁRMACOS

2.3.1 INTRODUCCIÓN

La simulación computacional (*Figura 8*) ha sido utilizada en la industria

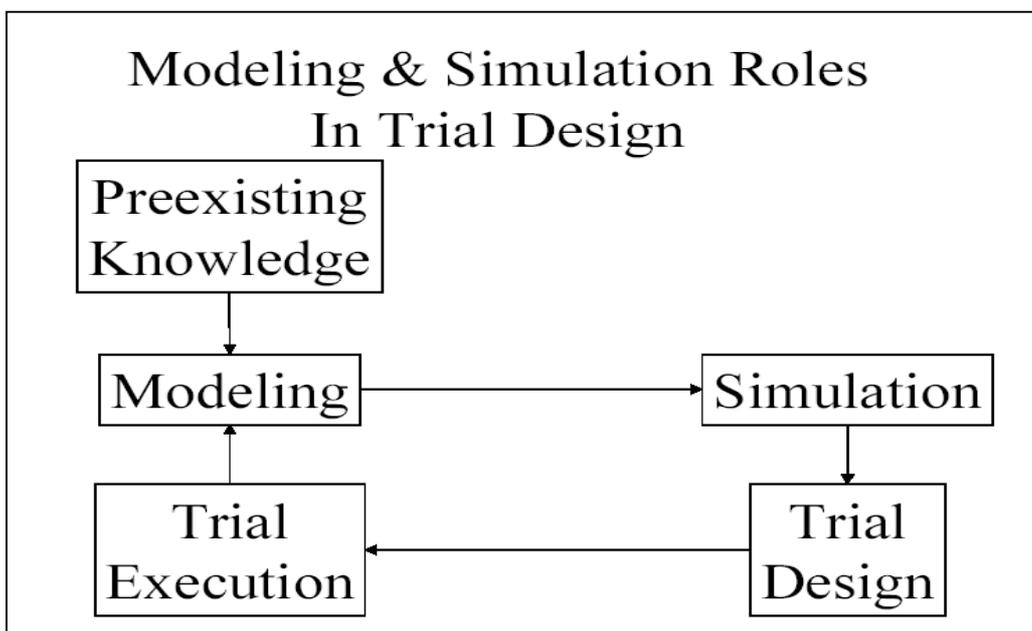


Figura 8: Fases de una simulación (de Vicini y Bies, 2001).

automovilística y aeroespacial durante más de 20 años, mejorando la duración y seguridad de los nuevos productos y reduciendo costes de desarrollo. Pero sólo a partir de los años 1990 ha sido incorporada a las ciencias biomédicas.

La simulación de ensayos clínicos en el sentido del cálculo del tamaño de la muestra o del cálculo de la potencia estadística ha sido ampliamente utilizada (Lesaffre y col., 1993; Gebski y col., 1987), especialmente en aquellos casos de diseños experimentales complejos en que se empleaban diversas variables primarias y secundarias y donde las repercusiones en el cálculo del tamaño de la muestra eran importantes. Un ejemplo de este tipo de estudios se halla en (Sankok y col., 1997), realizado bajo los auspicios de la FDA. No es tan habitual

simular ensayos clínicos completos, debido a su complejidad y a las razones que se expondrán a continuación.

La simulación completa de ensayos clínicos, obtenida anticipadamente a su puesta en marcha y que está basada en modelos de la acción de los fármacos ha sido estudiada desde hace pocos años en USA y UK (Hale y col., 1996; Jackson, 1996). A pesar del uso de la modelización y simulación en la industria, especialmente por los ingenieros, se ha debatido mucho su uso en modelos biológicos y farmacológicos. El aumento de la complejidad y variabilidad de los sistemas biológicos difícilmente pueden ser imitados por modelos computacionales mecanicistas, que podían llevar a errores. Pero el avance de la farmacología experimental, incluido el de la farmacocinética y farmacodinamia, con los avances en la computación y los métodos de simulación, ha aumentado la expectativa de la difusión de la modelización y simulación previa a los ensayos clínicos con medicamentos, apareciendo sistemas informáticos en Estados Unidos que permiten este cometido (Peck, 1998).

Durante el congreso de la ISCB (International Association of Clinical Biostatistics) celebrado en Agosto de 1998 (Dundee, UK), se realizó una ponencia donde se presentaron ejemplos de ensayos clínicos reales, realizados en USA, que fueron simulados previamente a su puesta en marcha, previendo los posibles problemas y ajustando los tamaños muestrales de los diferentes grupos según los resultados obtenidos (Peck 1998; Lewis 1998).

Existen en el mercado sistemas informáticos basados en sistemas PC como Computer-assisted trial design (CATD) y Pharsight, que permiten crear escenarios de simulación donde pueden, bastante realistamente, incorporarse una gran cantidad de variantes al diseño de los ensayos clínicos como: tamaño de la muestra, número de tratamientos, dosis, visitas, comportamiento farmacocinético / farmacodinámico de los tratamientos, número de abandonos, variables de respuesta, hipótesis a testar (eficacia, seguridad, etc), distribución aleatoria de las variables, etc. Estos sistemas de simulación son caros y están

basados en sistemas informáticos de capacidad reducida, en cuanto a memoria y potencia de cálculo, no pudiendo realizar simulaciones intensivas, siendo necesaria la utilización de ordenadores más potentes (superordenadores). Estas tecnologías son poco o nada empleadas en nuestro país, debido al desconocimiento por parte de los centros de investigación biomédica que realizan ensayos de medicamentos y a la dificultad de su uso, especialmente si no se está habituado con el manejo de software estadístico y no se poseen unos sólidos conocimientos de estadística. Otra desventaja del software existente es que es poco claro a la hora de explicar como se realizan las simulaciones y que métodos se emplean para ello.

Durante 1999 se elaboraron unas guías para la correcta realización de simulaciones de ensayos clínicos (Holford y col., 1999).

2.3.2 HISTORIA DE LA SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

La primera vez que se utiliza el término simulación de ensayo clínico fue para preparar a los futuros médicos, para entrenarlos en las dificultades de los ensayos clínicos y sus errores, generando pacientes en una especie de juego que pretendía verificar las diferencias entre dos medicamentos (Holford y col., 2000).

Otros aspectos como tamaño muestral, influencia de abandonos y problemas con la finalización temprana de los ensayos han sido estudiados también mediante simulación. A medida que se han ido complicando los diseños, más difícil ha sido el cumplimiento de las suposiciones habituales de la teoría estadística clásica, lo cual ha hecho cada vez más necesario y razonable el empleo de la simulación.

En los años 80 se intentan realizar las primeras simulaciones realistas, gracias al desarrollo de los computadores, así se pueden crear modelos matemáticos

más complejos que reflejan los principios farmacológicos (Tiefenbrunn y col., 1986).

Statistical Property or Analytical Method	Reference	I/O Model	Covariate Distribution Model	Trial Execution Model	Simulation Experiment	Replication Analysis	Simulation Experiment Analysis	Lessons Learned
		Structural Model	Covariate	Nominal Trial Design	Model Factors	Null hypothesis	Confirmatory Hypothesis	
		Stochastic Component	Data Source	Protocol Deviation Model	Design or Analysis Factors	Descriptive Aims	Learning Hypothesis	
		Software		Source	Software	Software	Software	
		Data Source		Replications				
Extended Least Squares Estimation	48	PK	None	Individual PK experiment	PPV, RUV, randomization seed	Estimation methods equally accurate and precise	Power (capacity to estimate true model parameters)	Simulation is a valuable procedure for evaluating novel nonlinear parameter estimation methods
		RUV		None	ELS vs WLS (various weights), initial PK parameter estimates	Bias and precision of estimates	Comparative bias and precision of ELS vs WLS estimates	
		LSNLR (61)		NA	LSNLR	LSNLR	Simple Statistics	
		Authors		NA	100 subjects			
Nonlinear mixed effects modeling (NONMEM)	28	PK	None	Individual PK experiment	RUV	Estimation methods equally accurate and precise	Capacity to estimate true model parameters	Simulation is a valuable procedure for evaluating novel population PK estimation methods
		PPV, RUV		None	NONMEM vs 2-stage WLS	Precision	Bias and precision of NONMEM vs 2-stage WLS estimates	
		NONMEM		NA	NONMEM	NONMEM	Simple Statistics	
		Authors		NA	50 trials			

NA: Not Applicable

Tabla 3: Simulation projects evaluating statistical and data analysis methods used in simulation of clinical trials [de Holford y col., 2000].

En farmacología clínica los modelos se crean para describir los datos y ofrecer una explicación biológica y lógica de la disponibilidad del medicamento y su efecto farmacológico. Durante los años 80 se desarrollaron ampliamente los modelos compartimentales en el análisis farmacológico (Sheiner y Grasela, 1984). Durante esta época, el software disponible (Boeckmann y col., 1990) permitió modelizar la naturaleza poblacional de los datos clínicos y se presentaron estudios sobre modelos de concentración-efecto relacionados con modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos que describen cómo puede beneficiarse la farmacología clínica de la aproximación que ofrecen los modelos. Se realizaron importantes trabajos donde se demostró que los modelos poblacionales ofrecían más ventajas frente al análisis estadístico de datos clínicos tradicional (Sheiner y Beal, 1980). En la **Tabla 3** se recogen algunas de estas ventajas.

Con anterioridad a 1990 no se conocen intentos de simular de manera realista un ensayo clínico completo basado en la integración simultánea de los siguientes factores:

- Modelo de acción del fármaco farmacodinámico-farmacocinético (PK/PD).
- Progresión de la enfermedad o modelo de efecto placebo.
- Covariantes demográficas de los sujetos del estudio, variabilidad entre sujetos y variabilidad inexplicable.
- Desviaciones del protocolo, como abandonos, incumplimiento parcial, etc.

En este ámbito de la simulación completa se desarrolló el programa educacional RIDO (RiGht Dose first time) (Amstein y col. 1996). A este programa se incorporó la capacidad de simular un ensayo clínico completo y su principal objetivo fue el de educar a los científicos acerca de los principios básicos de la farmacología clínica y en el papel de la variabilidad en entender porque son difíciles de diseñar.

La FDA también jugó un papel relevante en los desarrollos realizados en los años 90, al promover el uso de la simulación clínica completa en la evaluación de la adecuación de las concentraciones inicialmente propuestas en los nuevos ensayos clínicos controlados, no solamente para determinar esta adecuación de dosis sino también las características del diseño y el procedimiento de ajuste de las dosis individuales, así como el tamaño muestral (Hale, 1997).

La evolución de las aplicaciones y del software para la realización de simulaciones completas se ha acelerado durante los últimos años, lo que queda demostrado en su incorporación en los congresos y cursos de la temática específica (Cent. Drug. Dev. Sci. 1996, 1997, 1999).

<p>1 PLANNING A SIMULATION PROJECT</p> <p>1.1 <i>Simulation Team</i></p> <p>1.2 <i>Simulation Plan</i></p> <p>1.3 <i>Overall Objectives and Specific Aims</i></p> <p>1.4 <i>Assumptions</i></p> <p>1.5 <i>Design of the Simulation Project</i></p> <p>1.6 <i>Simulation Project Design</i></p> <p> 1.6.1 <i>Experimental Design</i></p> <p> 1.6.2 <i>Replications</i></p> <p> 1.6.3 <i>Trial Design Properties</i></p> <p>1.7 <i>Models for Simulation</i></p> <p> 1.7.1 <i>Input-Output Models</i></p> <p> 1.7.2 <i>Covariate Distribution Models</i></p> <p> 1.7.3 <i>Execution Models</i></p> <p> 1.7.4 <i>Source of Models</i></p> <p>1.8 <i>Computational Methods</i></p> <p> 1.8.1 <i>Random Number Generation</i></p> <p> 1.8.2 <i>Simulation of Probability Densities</i></p> <p> 1.8.3 <i>Differential Equation Solvers</i></p> <p> 1.8.4 <i>Computer Requirements</i></p> <p>1.9 <i>Analyses</i></p> <p>1.10 <i>Critical Assessment of Simulation Results</i></p> <p>1.11 <i>Reporting</i></p> <p>2 EXECUTION OF THE SIMULATION PROJECT</p> <p>2.1 <i>Model Building</i></p> <p>2.2 <i>Model Checking and Validation</i></p> <p>2.3 <i>Analyses</i></p> <p> 2.3.1 <i>Replication Analysis</i></p> <p> 2.3.2 <i>Simulation Study Analysis</i></p> <p>2.4 <i>Report Contents</i></p> <p>3 CRITICAL ASSESSMENT OF SIMULATION</p> <p>3.1 <i>Prospective Evaluation</i></p> <p>3.2 <i>Retrospective Evaluation</i></p> <p>3.3 <i>Cumulative Evaluation</i></p>

Tabla 4: Fases de una simulación (de Holford y col., 1999).

Se han usado programas de propósito general, como SAS (SAS Institute, Cary, NC), NONMEM (UCSF, San Francisco, CA) y Mathcad (MathSoft, Inc. Seattle, WA), que permiten la modelización de datos clínicos, para la realización de simulaciones. Pero desde 1996 han aparecido versiones de dos programas de simulación que han desarrollado capacidades específicas orientadas a los ensayos clínicos: Pharsight Trial Designer (Pharsight, 1997) y MGA-ACSL Biomed (Mitchell, 1978). El programa “ACSL Biomed clinical trial simulation” incorporó nuevas rutinas basadas en un lenguaje maduro de simulación y un lenguaje avanzado de simulación continua (CACSL), muy superiores en su

momento a los modelos biológicos y programas de simulación existentes. Ambos programas han sido adquiridos por Pharsight Corp.

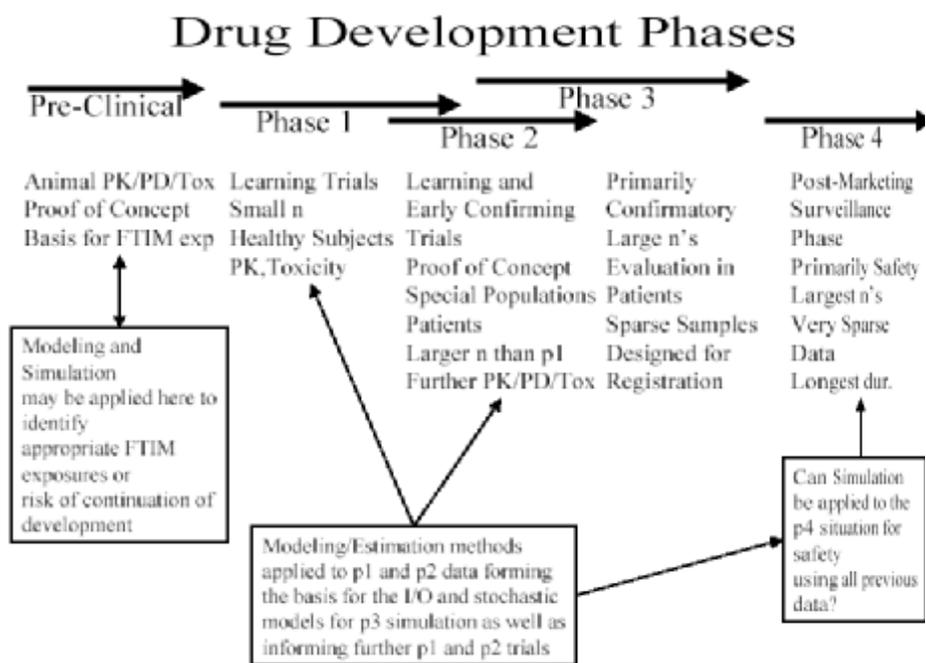


Figura 9: Fases del desarrollo de los medicamentos y en qué puede ayudar la simulación (de Vicini y Bies, 2001).

En la publicación de Holford y col. (2000) se repasan numerosos ejemplos de ensayos clínicos simulados, así como las herramientas con que han sido realizados, así como en otras publicaciones (Regalado, 1998).

En paralelo a la rapidez de desarrollo de este campo en los últimos años, se ha desarrollado un manual de buenas prácticas en la simulación de ensayos clínicos (Holford y col., 1999) que debe considerarse como un manual de directrices a seguir en todas las fases de una simulación, ilustradas en la **Tabla 4**.

Un concepto central en las "guidelines" es la recomendación de que un ensayo clínico sea considerado como un experimento. El experimento de simulación

debe contener un plan bien definido, conocido por todos aquellos implicados en la realización de la simulación y en aplicar los resultados de ese experimento. La ejecución de las simulaciones planeadas, será seguida habitualmente por la modificación del plan a medida que se vayan obteniendo nuevos resultados. El plan de simulación es un documento dinámico y para hacer reales todos los beneficios potenciales de la simulación, es necesario que incluya una estrategia formal de evaluación.

En esta guía también se incluye la terminología utilizada y un estudio del marco conceptual de las simulaciones.

Los pasos a seguir en una simulación son siempre similares, cada paso permite alcanzar otro nivel. Frecuentemente, en cada nivel aparecen problemas detectados en los pasos previos, que han de ser revisados. Este proceso iterativo ayuda al equipo de investigación del ensayo clínico a comprender cuestiones importantes que afectan a la calidad de la información obtenida en el ensayo real. En la *Figura 9* puede verse un diagrama de la información que puede obtenerse en cada fase de ensayo clínico mediante simulación.

2.3.3 CUESTIONES SOBRE SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

La simulación de ensayos clínicos se ha desarrollado con la necesidad de aumentar la comprensión que se posee de la farmacología clínica y de cómo incorporar este conocimiento a la mejora de los ensayos clínicos.

En la Fase III de los ensayos clínicos es habitual preguntarse si el medicamento funciona, cuestión que desde un punto de vista estadístico se aborda mediante una prueba de hipótesis. Esta suele ser una fase de tipo confirmatorio.

En los estadios previos del desarrollo del medicamento, los ensayos intentan investigar sus propiedades explicadas mediante estimación estadística, como

relación dosis-respuesta y tamaño del efecto del tratamiento ("effect size"). Esto correspondería a un tipo de ensayo más exploratorio o de aprendizaje.

2.3.3.1 ENSAYOS CLÍNICOS CONFIRMATORIOS: POTENCIA

Los ensayos clínicos confirmatorios han sido diseñados para dar una respuesta a aquellas cuestiones binarias o categóricas que contestan si un fármaco funciona o no.

Si se rechaza la hipótesis nula, se obtiene una respuesta clara. Si la hipótesis nula no se rechaza, puede ser debido a que el medicamento realmente no funcione o porque el diseño del ensayo no sea suficientemente potente.

Es necesario realizar un análisis previo de potencia para prevenir el error estadístico de tipo II.

2.3.3.2 APRENDIZAJE: POTENCIA, SESGO Y PRECISIÓN

Además de una respuesta de tipo afirmativo de si un fármaco funciona o no, existen cuestiones indirectas para el paciente o el investigador, tales como el tamaño del efecto o en qué condiciones ocurre el máximo efecto. Desde una perspectiva estadística, son principalmente problemas de estimación. En este caso la simulación es una herramienta útil ya que las respuestas se predicen usando modelos de acción farmacológica y del progreso de la enfermedad, junto con elementos estocásticos tales como la variabilidad del paciente y el error de las medidas.

Las condiciones de validez del modelo, las propiedades del ensayo clínico y los métodos de análisis pueden ser evaluados para responder a la pregunta de qué potencia es necesaria en un diseño o a cuestiones sí/no basadas en conceptos subyacentes. Las simulaciones se pueden usar para evaluar el sesgo y la

precisión de las estimaciones de descriptores cuantitativos, reflejando los efectos del tamaño de los tratamientos, tiempo hasta el efecto máximo, etc.

2.3.4 MODELO DE SIMULACIÓN

La simulación computacional requiere un modelo matemático que refleje adecuadamente la situación real que está siendo simulada. El modelo empleado en un ensayo clínico debe, como mínimo, aproximar una descripción del efecto clínico de un medicamento y, óptimamente, debe estar basado en las relaciones del efecto de concentración de dosis del fármaco.

La terminología que se emplea para definir los modelos de simulación es amplia y complicada y en la *Tabla 5* se presentan los principales modelos utilizados, sus componentes y los sinónimos empleados para estos modelos que se presentarán en las siguientes secciones. Según Holford y col. (1999), un modelo de simulación posee los siguientes componentes:

- Modelo de entradas-salidas (INPUT-OUTPUT).
- Modelo de distribución de covariantes.
- Modelo de ejecución del ensayo.

Model	Components	Partially descriptive synonyms
Input-output model	Pharmacokinetics Pharmacodynamics ^a Disease progress Placebo response Covariate model relating covariates to typical parameter values Population parameter variability that includes between- and within-subject variability Residual unexplained variability that includes measurement error and model misspecification error Pharmacoeconomics	Structural model Variance model Pharmacostatistical model Outcome model PKPD model ^b Drug intervention model
Covariate distribution model	Demographic covariates (e.g. age, weight, gender, disease severity, concurrent treatment) Distribution and covariance of demographic covariates	Population Model demographics Trial subject inclusion/exclusion criteria
Trial execution model	Nominal design (protocol) Deviations from nominal protocol	Trial design Deviation from protocol model Compliance model Subject withdrawal Missing observations Adaptive design model

^aPharmacodynamics includes drug effects on biomarkers, surrogate endpoints, and clinical endpoints and outcomes.
^bPKPD, pharmacokinetics pharmacodynamics.

Tabla 5: Modelos de simulación de ensayos clínicos.
(de Holford y col., 2000).

Modelo de entradas y salidas (IO)

El modelo de entradas y salidas incorpora el conocimiento científico sobre la enfermedad y el medicamento. Puede incluir los siguientes componentes:

- Modelo estructural.
- Modelo de covariantes.
- Modelo fármaco-económico.
- Modelos estocásticos.

Modelo estructural

El modelo estructural incorpora aspectos como la farmacocinética, la farmacodinamia, forma y progreso de la enfermedad y respuesta del efecto placebo.

Modelo de covariantes

El modelo de covariantes se utiliza para incorporar las características específicas del paciente (edad, peso, etc) que están asociadas con las diferencias sistemáticas entre los individuos. Los modelos de covariantes se utilizan para generar modelos de parámetros típicos de individuos, con una cierta combinación de covariantes.

Modelos farmacoeconómicos

Se consideran dentro de los modelos IO debido a que predicen respuestas tales como costes en función del diseño del ensayo y de su ejecución (Monleón, 2000).

Modelos estocásticos

Los modelos IO incluyen componentes estocásticas tales como:

- Variabilidad poblacional de parámetros.
- Variabilidad residual no explicada.

La variabilidad poblacional de los parámetros comprende la variabilidad inter-sujetos e intra-sujetos mediante parámetros del modelo.

Un término frecuentemente utilizado para definir el parámetro de variación poblacional es la variabilidad inter-individual.

La variabilidad residual no explicada comprende las no especificaciones del modelo y los errores en las medidas realizadas. Un término frecuentemente utilizado para este término es la variabilidad intraindividual.

Modelo de distribución de covariantes

La distribución de covariantes demográficas en los sujetos del ensayo se obtiene a partir de un modelo de distribución de covariantes en la población objetivo del ensayo. Tal modelo refleja la frecuencia de distribución de varias covariantes y, más importantemente, las relaciones entre las covariantes, por ejemplo la función renal decrece con la edad en la población adulta.

No se debe confundir el modelo de covariantes con el modelo de covariantes utilizado para relacionar las covariantes en el modelo IO.

Modelo de ejecución del ensayo

A pesar de que en la práctica real de los ensayos clínicos se procura realizarlos de acuerdo con un protocolo inicial, el comportamiento humano y las contingencias del mundo real siempre intervienen, de manera que las desviaciones o violaciones del protocolo son más la norma que la excepción. Por ello, en el diseño de un modelo realista de simulación de ensayos clínicos hay que reconocer que el protocolo del ensayo nunca se ejecutará perfectamente en su totalidad. Se deben proyectar desviaciones tales como abandonos, dosis que no se tomarán como están prescritas y observaciones faltantes. La simulación debe comprender tanto el protocolo inicial como las desviaciones que pueden producirse.

2.3.5 ANÁLISIS DE LOS DATOS SIMULADOS

Análisis de una réplica simple del ensayo

Se puede usar la simulación para definir respuestas a lo largo de los sujetos dentro de un ensayo simple. Para un ensayo clínico simple, la unidad de réplica es cada individuo en el ensayo. El resultado del ensayo se debe definir cuantitativamente, en términos de cuando sí o no conduce al rechazo de la

hipótesis nula (en el caso de ensayos confirmatorios) o cuantitativamente, cuando se prevea estimar resultados de tamaño del efecto o efectos (en ensayos de aprendizaje o exploratorios). Un resultado de un sujeto individual debe ser un estadístico tal como el tiempo del efecto máximo de un fármaco o la pendiente de la curva de dosis/respuesta.

Análisis de los experimentos de simulación

También se puede usar la simulación para definir respuestas a lo largo de los ensayos. Para la simulación del experimento, la unidad de réplica es cada ensayo clínico. El resultado de un experimento de simulación deberá estar basado en el análisis de las medidas de resultado obtenidas en cada réplica de ensayo clínico.

La potencia de un diseño de ensayo clínico se determina a partir del número de ensayos que rechazará la hipótesis nula. Otros resultados de interés que se obtienen frecuentemente de las simulaciones son el sesgo y la precisión de estadísticos como la estimación del tamaño del efecto del tratamiento, o parámetros como el efecto máximo del medicamento. Cuando se utiliza la simulación para investigar la influencia de varios diseños de ensayos clínicos, se debe utilizar un análisis de sensibilidad en el marco del meta-análisis para comparar la potencia o propiedades de la estimación de los diferentes factores del diseño.

2.3.6 SOFTWARE DE SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Existen numerosas técnicas disponibles para la simulación de ensayos clínicos de fármacos y numerosos trabajos realizados con modelos de propósito general y software estadístico como SAS.

La simulación de ensayos clínicos comprende diferentes pasos, para los que existen diferentes herramientas informáticas.

Desarrollo del modelo de simulación

Modelo IO

La construcción de los modelos PK/PD y la estimación de parámetros, típicamente usando datos de ensayos clínicos previos, deben ser realizados usando programas de regresión no lineal (WinNonlin (Pharsight, Mountain View, CA), ADAPT II (Biomedical Simulations Resource, Los Angeles, CA)) o programas de modelos de efectos mixtos poblacionales como NONMEM (Boeckmann y col., 1990) y NPML (Mallet y col., 1988).

Modelo de distribución de covariantes

No existe un software específico para desarrollar modelos de distribución de covariantes en una población objetivo para un ensayo clínico, por lo que suele utilizarse un software de propósito general. Existen grandes bases de datos a las que se puede recurrir para crear modelos, como NHANES (National Center for Health Statistics, 1994).

Modelo de ejecución del ensayo

Son modelos que tienen en cuenta el protocolo de ensayo y las desviaciones como los abandonos de sujetos, cumplimiento de la medicación u observaciones faltantes, se basan en procedimientos "ad-hoc" dentro del software de simulación empleado. El software para recoger y revisar el cumplimiento de la medicación está disponible por proveedores de monitorización electrónica. Se han realizado algunos intentos de utilizar este tipo de datos en la construcción de un modelo ajustado de simulación (Girard y col., 1988)

Simulación

Los mismos programas que se usan para los modelos IO se pueden utilizar para simular los datos de respuesta de los ensayos clínicos. El elemento clave es la habilidad de añadir variabilidad aleatoria (estocástica) al modelo como error residual (error de medida y de no especificación del modelo) y variabilidad de los parámetros del modelo IO.

Unas simulaciones más realistas incluirán variabilidad estocástica en el muestreo de los valores específicos de los sujetos a partir de un modelo de distribución de covariantes y en las desviaciones producidas del protocolo inicial definido por el modelo de ejecución del ensayo. Un software estándar como SAS y S-Plus (MathSoft, Seattle, WA), o más específico como puede ser NONMEM o Pharsight Trial Designer, puede amoldarse a todas esas características. Un software de propósito general es menos recomendable porque el usuario debe crear todos los componentes de la simulación. NONMEM posee una librería de modelos farmacocinéticos pero requiere que el usuario cree un fichero de datos con dosis específicas, covariantes y tiempos de observación para cada sujeto. Pharsight Trial Simulator ofrece mayores facilidades para la simulación de ensayos clínicos con un modelo predefinido y librerías de diseño de los ensayos, así como la integración de todas las rutinas y procedimientos necesarios para elaborar el modelo y simularlo.

2.3.6.1 OTRAS HERRAMIENTAS DE SIMULACIÓN

Para la ejecución de modelos conceptuales en los computadores existen numerosas herramientas y métodos utilizados, como el uso de lenguajes de programación de alto nivel como C++, herramientas de simulación genéricas y la utilización de programas específicos.

Los lenguajes de simulación suelen ser más fáciles y específicos de utilizar que los lenguajes de programación para realizar la simulación de un modelo

conceptual, pero no son tan flexibles como un lenguaje de programación de propósito general.

Existen muchos lenguajes de simulación con propiedades y características propias para determinados ámbitos como son Data Treee Age, Sigma y Smltree. Recientemente se ha presentado un trabajo de investigación doctoral en la Universidad Politécnica de Catalunya con simulaciones de ensayos clínicos realizadas con el lenguaje Sigma (Abbas, 2003).

También existen librerías de simulación que pueden complementar los simuladores ya existentes, como por ejemplo la librería PK/PD de www.pharmastatsci.com que permite simular modelos compartimentales y realizar posteriormente los cálculos de los parámetros mediante algoritmos matemáticos de modelos mixtos no lineales y mínimos cuadrados no lineales.

2.3.6.2 PRUEBA CON SIMULADORES DE ENSAYOS CLÍNICOS YA EXISTENTES Y CON DIVERSAS LIBRERIAS DE SIMULACIÓN

Se han realizado diversas pruebas con simuladores ya existentes tanto de simulación continua como de eventos discretos.

El Departamento de Estadística de la Universidad de Barcelona adquirió durante el año 2002 el software el programa de simulación clínica RIDO (Right Dose First Time) (Amstein y col. 1996) que tiene propósitos educacionales y de entrenamiento de personal experto. A este programa se le incorporó la capacidad de simular un ensayo clínico completo y su principal objetivo fue el de educar a los científicos acerca de los principios básicos de la farmacología clínica y en el papel de la variabilidad en entender porque son difíciles de diseñar.

RIDO es un programa basado en los modelos PK/PD con el que se puede buscar la dosis óptima. Está basado en un entorno de trabajo multimedia que permite guiar y entrenar a los investigadores en el uso de la simulación durante el desarrollo de los fármacos. Ha sido desarrollado por el "European Center of Pharmaceutical Medicine (ECPM) (www.ecpm.ch).

RIDO describe los principios de la farmacología clínica y de la variabilidad de los pacientes que influyen en el resultado de un ensayo clínico. Se introducen también conceptos científicos y regulatorios relevantes para el uso racional y la dosis de medicamentos. Uno de los ejemplos que aparece en el programa RIDO es el siguiente:

- "2 estrategias para el desarrollo ficticio de un broncodilatador "Ridophylline". El escenario "A" es el desarrollo del ensayo tradicional, observando y analizando el efecto basado en la administración de las dosis administradas.
- La alternativa es el escenario B que muestra las posibilidades de acortar el tiempo de desarrollo midiendo concentraciones en adición al efecto observado y realizar un análisis PK/PD.

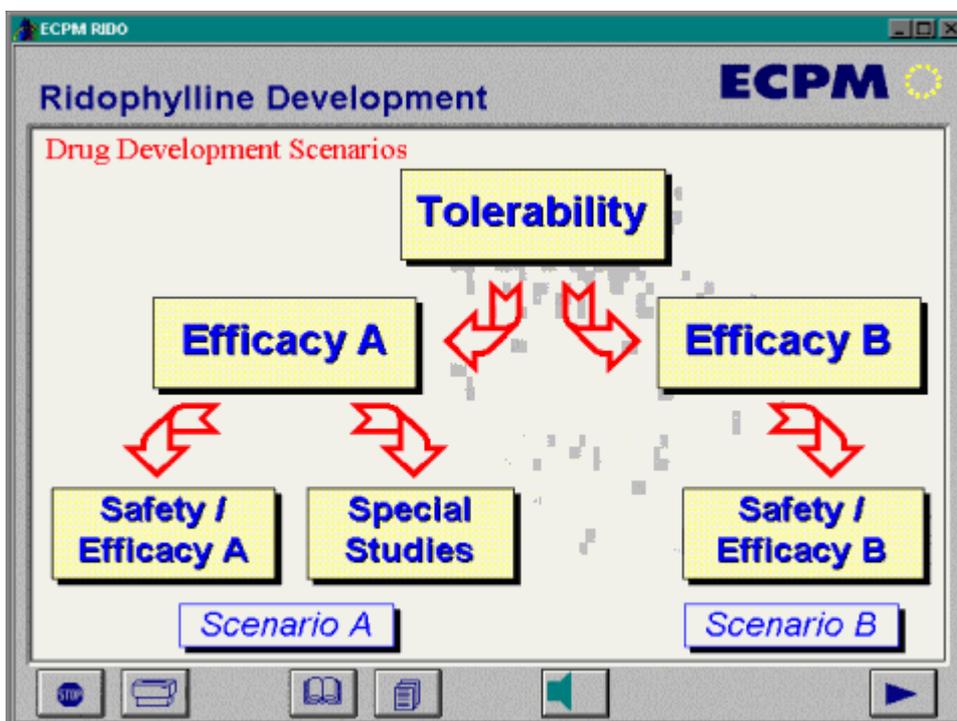


Figura 10: Escenarios de simulación en el programa RIDO con el medicamento “Ridophyllina” en donde se prueban escenarios según la tolerabilidad del fármaco.

El simulador del programa RIDO permite la simulación de ensayos clínicos dentro de un plan de desarrollo virtual en el desarrollo farmacológico. El “RIDO Target Concentration Simulator” es un módulo de cálculo que realiza simulación de ensayos clínicos. El usuario puede elegir de una selección de 5 ensayos clínicos, en 5 áreas terapéuticas (cardiovascular, SNC, enfermedad respiratoria y cáncer). Para un estudio dado, el simulador permite controlar los siguientes aspectos:

- **Diseño:** El usuario puede simular la tolerabilidad, eficacia, seguridad y estudios especiales, cambiando las características tales como la población de estudio, tipo de tratamiento y número de sujetos, tipos de observaciones y tiempos de medida.

- **Realización:** El estudio definido se simula y los parámetros de respuesta deseados se muestran en gráficos o tablas: por ejemplo concentración de fármacos, efectos adversos, etc.
- **Análisis:** Los resultados se pueden procesar más adelante usando un sistema de análisis. Éste permite comparar la influencia de los diferentes tipos de diseños en los resultados y para probar los diferentes modelos PK/PD.

RIDO posee una parte del programa de análisis PK/PD NONMEM y permite generar variabilidad inter-sujetos en ensayos clínicos farmacocinéticos y farmacodinámicos, aunque es escasamente aplicable a la realidad ya que su objetivo es el aprendizaje.

2.3.6.3 OTROS PROGRAMAS COMERCIALES DE SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

En general, el objetivo de los programas de simulación de los ensayos clínicos es reducir el coste y el tiempo del proceso de desarrollo del fármaco. En estos programas se puede experimentar con los diferentes factores de interés como son tratamientos, dosis, visitas, factores PK/PD, abandonos, variables de respuesta, hipótesis (seguridad, eficacia), centros, número de pacientes, etc.

El programa Pharsight (www.Pharsight.com) permite el diseño de un nuevo ensayo clínico y crear diferentes escenarios para realizar pruebas del tipo "What if". Es uno de los programas más completos ya que permite también modelos PK/PD y los resultados son exportados directamente a los paquetes estadísticos para su exploración.

Computer-Assisted Trial Design (CATD) permite la creación de escenarios de simulación con la mayoría de parámetros implicados en el desarrollo de los fármacos.

ADDPLAN permite la planificación de los ensayos clínicos a través de su modelización y diseño. Especialmente orientado al “Interim análisis” y los diseños secuenciales (www.addplan.org).

Otro programa de simulación específica de los ensayos clínicos es Fast-Track (www.fast-track.com).

2.3.7 PROGRAMAS DE ANÁLISIS DE LOS DATOS SIMULADOS

Para el análisis estadístico de un ensayo clínico individual (real o simulado), existen programas estándar para los ensayos de tipo confirmatorio. Para los de tipo exploratorio deberán utilizarse modelos más complejos que pueden requerir programas más especializados (como NONMEM o SAS para modelos mixtos no lineales).

El software comercial de simulación debería permitir, como mínimo, recoger y realizar análisis estadísticos básicos de las variables típicas de respuesta, como respuesta en un período de tiempo, respuesta pico, área bajo la curva (AUC) de una respuesta, y tal vez permitir algún análisis estándar, como el de la varianza. Típicamente, los usuarios desearán realizar un conjunto de réplicas de la simulación y el análisis de cada una de estas réplicas, así como un resumen de los resultados de los análisis anteriores.

Para el análisis tanto de las réplicas de un ensayo simple como de un experimento de simulación, las distribuciones de las respuestas individuales o de las réplicas del ensayo han de poderse mostrar en forma gráfica, por ejemplo mediante un gráfico de respuestas en función del tiempo después del inicio del tratamiento o la distribución de las respuestas de varios ensayos. También sería conveniente poder realizar metaanálisis de comparación de potencias o de estimaciones de propiedades, a lo largo de los diferentes niveles

de los factores que intervengan en los diseños de los ensayos simulados. En una primera aproximación, esto podría realizarse mediante un análisis estándar de la varianza o con procedimientos de regresión.

2.3.8 REVISIÓN DE ALGUNOS PROYECTOS DE SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

En el trabajo presentado por Holford y col. (2000) se estudian simulaciones de ensayos clínicos realizadas en los últimos años obtenidas a partir de resúmenes, conferencias y bibliografía en general. De este trabajo se han extraído las *Tablas 6, 7 y 8* donde se intenta resumir qué cuestiones se han estudiado o, bajo el concepto "lecciones aprendidas", qué nuevos conocimientos y qué conclusiones se han aportado.

Experimental Design Aspect	Reference	I/O Model	Covariate Model	Trial Execution Model	Simulation Experiment	Replication Analysis	Simulation Experiment Analysis	Lessons Learned (in all cases: simulation was a valuable procedure for evaluating competing clinical trial designs)
		Structural Model	Covariate	Nominal Trial Design	Model Factors	Null hypothesis	Confirmatory Hypothesis	
		Stochastic Component	Data Source	Protocol Deviation Model	Design or Analysis Factors	Descriptive Aims	Learning Hypothesis	
		Software Data Source		Software Source	Software Replications	Software	Software	
Optimal Sampling Times	49	PK	None	Sequential population PK trial	PPV, RUV	Optimal vs conventional sampling trials	Capacity to estimate true population parameters	"Optimal sampling and preexperiment simulation may be useful tools for designing informative pharmacokinetic experiments"
		PPV, RUV		None	Sampling times	PK estimates	Bias, precision	
		ADAPT		NA	ADAPT	ADAPT	Simple statistics	
		Author		NA	30 trials			
Randomized Concentration-Controlled Trial (RCCT) and Dose-Controlled Trial (RDCT) Designs	50	PK, PD	None	Parallel dose- & concentration response trial	PPV, RUV	Dose vs concentration control	Power	RCCT is more powerful & efficient than RDCT when PK PPV is high
		PPV, RUV		none	Concentration and dose control methods	Concentration - Effect slope estimate	Bias and precision	
		SAS		NA	SAS	SAS	SAS	
		Authors		SAS	5000 trials			
Escalation Design	51, 52	PD	None	Parallel, Crossover, Escalation	None	Treatments not different	Power	Escalation designs are valuable for learning type trials.
		PPV, RUV		None	Parallel, Crossover, Escalation	Treatment effect size	Bias	
		Author		NA	NONMEM	NONMEM	Simple statistics	
		NA		NA	30 trials			
Enrichment Design (Yazrine)	53	PK, PD, DP, PL	Smoker effect on drug sensitivity	Parallel, titration, enrichment	Fixed	Treatments not different	Power	Enrichment design for certain tacrine trials were flawed. Titration design is powerful. Automated procedures were required for complex simulation experiment and numerically intensive analysis
		PPV, RUV	Sponsor data	None	Number and timing of observations, Enrichment design	PK, PD, DP, PL model Parameter estimates	Bias and Precision	
		NONMEM	Sponsor data	None	Trial Designer	NONMEM	CTS	
Designs for Evaluating Disease Progress (Pstat)	54	PK, PD, DP, PL, PEC	None	Parallel	Offset, slope, both drug effects with linear DP model.	Drug has no effect	Power	Spread out sampling is essential to distinguish drug effects on disease progress. Cost is a major factor in evaluating designs.
		PPV, RUV		None	Number and timing of observations, dose size, number of subjects	PK, PD, DP, PL model parameter estimates	Bias and Precision, Cost	
		NONMEM		NA	Trial Designer	NONMEM	CTS	
		Sponsor data		NA	100 trials			
Bioequivalence trials of highly variable drugs	55	PK	None	Crossover	Formulation release rate, RUV, parameter correlation	Power independent of RUV	Power	Served as basis for regulatory policy for bioequivalence designs
		PPV, RUV		None	Single vs multiple dose regimens	Bioequivalence		
		NA		NA	SAS	SAS	SAS	
		Authors			1000 trials			

NA: Not Applicable

Tabla 6 Proyectos de simulación de evaluación de diseños de ensayos clínicos. (de Holford y col., 2000).

Drug	Reference	IC Model	Covariate Distribution Model	Trial Execution Model	Simulation Experiment	Application Analysis	Simulation Experiment Analysis	Lessons Learned
		Structural Model	Covariate	Nominal Trial Design	Model Factors	Null hypothesis	Confirmatory Hypothesis	
		Stochastic Component	Data Source	Protocol Deviation Model	Design or Analysis Factors	Descriptive Aims	Learning hypothesis	
		Data Source		Software Source	Software Replications	Software	Software	
Myophenetic Mofetil	56,57	PK, PD	None supported by data	SCCT	Fixed	Treatments not different	Power	Modeling enabled prediction of graft-rejection probability with respect to AUC, while simulation affirmed study feasibility and led to design of a successful trial
		PPV, RUV		None	Number of subjects, maximum daily dose	Treatment effect size	Comparison with actual trial	
		SAS	1 Phase 2 trial	NA	SAS	SAS	SAS	simulation affirmed study feasibility and led to design of a successful trial
				NA	5000 trials			
Seroquel	(63) and unpublished results (CDDO, 1998)	PK, PD, PL, DP	None supported by data	Parallel	Fixed	Treatments not different	Power	Retrospective data review was difficult. Placebo prediction based on inadequate database
		PPV, RUV		Random subject dropout	Fixed	Drug and placebo effect sizes	Comparison with actual trial	
		NONMEM	1 Phase 1 and 1 Phase 2 trials	ACSL Biomed Sponsor experience	ACSL Biomed	100 trials	SAS	

NSAID Formulations	(65) and unpublished results (CDDO, 1999)	PK	Per/Varied	Cross-over	Fixed	Formulations not different	Power	Value of diagnostics of IC model for model selection Unexplained poor prediction of effect size
		PPV, RUV		None	number of subjects, duration of sampling	Covariate and treatment effect size	Comparison with actual trial	
		NONMEM	Dog and human PK	NONMEM	NONMEM	SAS	SAS	
				NA	100 trials			
Anticoagulant	Unpublished results (CDDO, 1999)	PK, PD, PL, DP	Disease severity	Parallel	Fixed and escalation scheme	None	NA	Time pressure interfered with completeness of M&S. Rapid and simple simulation provided decision support by sponsor and regulatory agency.
		PPV, RUV		None considered	Dose, infusion duration	Treatment effect size	Dose-response relationship	
		NONMEM	4 Phase 1 and 1 Phase 2 trials	NA	ACSL Biomed	Simple statistics	Simple statistics	
				NA	10 subjects			
Antihypertensive	Unpublished results (CDDO, 1999)	PK, PD, PL, DP	Clearance-creatinine	Parallel	Fixed	Treatments not different	Power	Placebo prediction based on inadequate database IC model may have been suboptimal for lack of model for drug discontinuation & rebound effects Prospective M&S may enable avoidance of an unnecessary trial.
		PPV, RUV		Random subject dropout	Fixed	Drug and placebo effect size	Comparison with actual trial	
		NONMEM	2 Phase 2 trials	NONMEM	ACSL-Biomed	SAS	SAS	
				Sponsor experience	100 trials			

CNS drug	Unpublished results (CDDO, 1999)	PK, PD	None	Parallel	Fixed	Feasibility of sufficient exposure	Power	Simulation facilitated his decision of first trial in human from preclinical information.
		PPV, RUV		None considered	Dose, administration route	None	PK	
		NONMEM	4 preclinical studies	NA	Trial Designer	Simple statistics	Simple statistics	
				NA	20 subjects			
CNS drug	Unpublished results (CDDO, 1999)	PK, PD	Baseline severity Normal	Cross over	Fixed	Formulations therapeutically equivalent	Therapeutic equivalence	Therapeutic equivalence between two formulations may be investigated via simulation with a firm understanding of PK/PD relationship
		PPV, RUV		None	Fixed	None	NA	
		NONMEM	2 Phase 2 and 1 Phase 3 trials	NA	SAS	SAS	SAS	
				NA	18 subjects			
Anti-arthritis drug	Unpublished results (CDDO, 1999)	PK, PD, DP	Age, gender, weight, renal function	Parallel	Subject dropout, missing observation	Treatments not different	Power	Phase expert's opinion was helpful in developing and justifying complex simulation models.
		PPV, RUV	Multivariate Normal	Random subject dropout	Dosing schedule	PD and DP parameter estimates	Bias, precision	
		NONMEM	Disease expert	NA	Trial Designer	NONMEM	CTS	
			Literature, sponsor experience	Sponsor experience	100 trials			
Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease	Unpublished results (CDDO, 1999)	PD, DP	None	Incomplete crossover	None	Treatment has no effect on disease progress	Power	Longer trial duration required than originally planned
		PPV, RUV		None	Timing and number of observations	NA	NA	
		NA	Investigator Experience	NA	Trial Designer	NONMEM	CTS	
				NA	100 trials			
Anti-Parkinson's Disease Drug	Work in progress (CDDO, 1999)	PD, DP	None	Parallel	Drug effect on disease progress	Treatment has no effect on disease progress	Power	Work in progress
		PPV, RUV	NA	None	Number and timing of observations	Treatment effect size	Bias and precision (Actual trial results will be compared with simulation predictions)	
		NONMEM	DATA(1964)	NA	Trial Designer	Trial Designer	CTS	
				NA	100 trials			

Tabla 7: Proyectos de simulación de evaluación de diseños de ensayos clínicos clasificados según fármacos (de Holford y col., 2000).

Drug	Reference	I/O Model	Cov. Dist. Model	Trial Execution Model	Simulation Experiment	Replication Analysis	Simulation Experiment Analysis	Goal	
		Structural Model	Covariate	Nominal Trial Design	Model Factors	Null Hypothesis	Confirmatory Hypothesis		
		Stochastic Component	Data Source	Protocol Deviation Model	Design or Analysis Factors	Descriptive Aims	Learning Hypothesis		
		Software Data Source	Software Source	Software Source	Software Replications	Software	Software		
Treatment of Migraine	65 (abstract)	PK, PD	UA	Parallel	Absorption rate, potency	Treatments not different	Power	To evaluate design strategies and model assumptions	
		UA		UA	Study duration, number of subjects, dose,	Treatment effect size	Dose-response relationship		
		NONMEM		UA	Trial Designer	S-Plus	S-Plus		
Ketorolac	66	PK, PD	None	Parallel	Fixed	None	NA	To evaluate design strategies and model assumptions	
		Mixture of PPV & RUV		None	Fixed	Treatment effect size	Dose-response relationship		
		NONMEM		NA	NONMEM	S-PLUS	S-PLUS		
		"several clinical trials"		NA	1000 subjects				
GW262570 Anti-diabetic Drug	67 (abstract)	PK	UA	Parallel	ED50, Emax	Treatments not different	Power	To find a study design to detect a drug effect.	
		UA		UA	Dose, duration	none	NA		
		UA		UA	UA	UA	UA		
		UA		UA	UA	UA	UA		
Docetaxel	68 (abstract)	PK, PD	Body surface area, protein binding, hepatic function	Parallel	Fixed	None	NA	To predict safety profiles.	
		Median		None	Protein level	Treatment effect size	Dose-response relationship		
		SAS		180 patients	NA	ACSL Biomed	Simple statistics		Simple statistics
		180 patients		NA	100 trials				

Anticholinergic agent	69 (abstract)	PK, PD	UA	UA	Potency	Treatment s not different	Power	To examine the impact of trial design on the ability to characterize the dose-response relationship and demonstrate efficacy over placebo	
		UA		None	Study size, dose	Treatment effect size	Dose-response relationship		
		UA		UA	NA	UA	UA		UA
		"data and publications available at the time"		NA	UA				
GLI198745 5- α -reductase	70 (abstract)	PK, PD	Dose	Parallel	Fixed	None	NA	To predict dose vs DHT reduction	
		UA		None	Fixed	Treatment effect size	Dose-response relationship		
		UA		48 subjects	NA	SCT Clinical Trials Forecaster	Simple statistics		Simple plot
		48 subjects		NA	UA				
Capecitabine Anti-cancer	43	PK, PD	UA	Parallel	Fixed	None	NA	To Predict tumor size and adverse reaction to decide dosing schedule	
		UA		None	Dosing time	Treatment effect size	Dose-response relationship		
		UA		NA	NA	ACSL BioMed	Simple statistics		Simple statistics
		UA		NA	50 subjects				
GPIIb/IIIa antagonist	71 (abstract)	PK, PD	UA	Parallel	Fixed	Treatments not different	Power	To decide if a Phase II trial could improve the success rate of a Phase III trial.	
		UA		None	Dose	Treatment effect size	Dose-response relationship		
		UA		NA	NA	UA	UA		UA
		"Phase I data" and published data		NA	300 subjects				
GM-6911	72 (abstract)	PK, PD	Baseline severity	Parallel	Formulation, tolerance	Treatments not different	Power	To predict the impact of tolerance on a new formulation in a trial	
		UA		UA	UA	UA	UA		
		UA		UA	UA	UA	UA		
		UA		UA	UA	UA	UA		

UA:Unavailable or unclear

Tabla 8: Proyectos de simulación estudiando diferentes efectos de medicamentos, reports publicados sin suficiente información. (de Holford y col., 2000).

Se han identificado tres niveles de proyectos de simulación. Los primeros consisten en evaluaciones de propiedades estadísticas y métodos analíticos usados como herramientas básicas en el análisis de ensayos clínicos. Una segunda categoría comprende la aplicación de la simulación para investigar las propiedades generales de ciertas clases de diseños de ensayos clínicos. La tercera incluye la simulación completa aplicada a medicamentos específicos y diseños específicos.

Investigación de propiedades estadísticas y métodos analíticos

La simulación se ha utilizado ampliamente para investigar las propiedades y la adecuación de la estadística y de los métodos de análisis estadístico de datos. Algunos ejemplos de estos métodos pueden verse en la *Tabla 6*. Esta metodología se centra en las propiedades de los métodos de estimación habitualmente usados en los proyectos específicos detallados en las *Tablas 6 a 8*.

Uno de los logros estadísticos obtenidos mediante simulación se ha alcanzado en las simulaciones de experimentos farmacocinéticos, analizados mediante dos métodos de estimación por regresión no lineal han permitido la estimación de parámetros con menor sesgo y mayor precisión, al comprobarse la superioridad de la estimación máximo verosímil basada en un modelo paramétrico general de la varianza residual con respecto al análisis de cuadrados medios ponderados (weighted least squares regression análisis).

También se ha demostrado mediante simulación que la estimación de parámetros poblacionales PK usando modelización de efectos mixtos permite un uso eficiente de los datos dispersos en comparación con el método "two-stage weighted least squares".

Investigación de diseños de ensayos clínicos

También se ha utilizado la simulación para investigar la potencia y las propiedades de estimación de diseños de ensayos clínicos.

Se presentan algunos ejemplos de diseños de ensayos clínicos en la **Tabla 7**, tales como diseños de ensayos clínicos PK/PD en modelos IO. También se presentan métodos de diseño óptimo de muestreo en comparación con los esquemas habituales de muestreo intensivo (D'Argemio, 1981).

También se ha estudiado mediante simulación la investigación de diseños de concentraciones aleatorizadas en ensayos clínicos controlados (RCCT) y el cálculo del tamaño muestral, especialmente en aquellos casos en que la variabilidad PK intra-sujetos era alta.

Otro uso de la simulación ha sido en los diseños de escalado de dosis en ensayos de tipo exploratorio que apuntan a reevaluar los ensayos con diseños cruzados ("cross-over") y ensayos de dosis-tritio (dose-tritiation) (Sheiner y col., 1991).

También se ha estudiado mediante simulación las dificultades en distinguir los diferentes tipos de efectos de los fármacos en la progresión de las enfermedades, considerando el efecto del coste de un diseño alternativo (Holford, 1997). Otros estudios han investigado los diseños de bioequivalencia usando la simulación de Monte-Carlo en medicamentos de efectos muy variables.

Ensayos clínicos de medicamentos específicos

En las **Tablas 7 y 8** se presentan 19 proyectos de simulación de ensayos clínicos con medicamentos específicos. En la **Tabla 7** se presenta con gran detalle los resultados y conclusiones obtenidas, pero en la **Tabla 8** se

presentan aquellos estudios donde falta información. En estas tablas también se presentan las lecciones aprendidas por los autores de la simulación, así como el objetivo inicial de las simulaciones realizadas.

Las simulaciones realizadas por algunos investigadores (Hale y col., 1998) a partir de una concentración de medicamento propuesta en un ensayo clínico controlado fue el primer estudio que demostró la utilidad práctica del uso de la simulación completa en los ensayos clínicos, determinando la viabilidad e influencia de las características en los diseños de los ensayos para los medicamentos. Este estudio fue promovido por la FDA con fines "regulatorios". Esta organización es muy receptiva a esta nueva metodología, que ha promovido en los últimos años.

En la *Tabla 7* se presenta una lista de impedimentos importantes para la simulación de los estudios realizados, tales como la recuperación retrospectiva de los datos, la no disponibilidad de un modelo de base de datos adecuado, especialmente con el tratamiento placebo y los datos de progreso de la enfermedad, las presiones de tiempo que impiden completar la simulación, y prerequisites útiles tales como la necesidad de consultar a expertos en la enfermedad, valores de las características del modelo IO que reflejen la discontinuación del medicamento y los efectos rebote, así como otros aspectos.

La integración de la modelización y de la simulación del ensayo clínico en el desarrollo de los fármacos debe iniciarse en la fase preclínica y estar lista para su uso en el primer ensayo con seres humanos.

2.3.9 IMPACTO Y FUTURO DE ESTA METODOLOGÍA

La aplicación de la simulación de ensayos clínicos en el desarrollo actual de los medicamentos es variable y frecuentemente inexistente o incompleta. La simulación de propiedades PK de un nuevo medicamento, derivado primariamente de Fase I con voluntarios sanos, se utiliza alguna vez para

definir el régimen de dosificación para la evaluación de la Fase II. Este procedimiento se realiza frecuentemente sin tener en cuenta la variabilidad intra-sujetos o las relaciones farmacodinámicas. Se pierde así una oportunidad para observar la influencia de las características de los diseños de ensayos clínicos, como dosis e intervalo de dosis o decisiones del tipo "ir/no ir" para dirigir el desarrollo del producto. En algunos estudios consultados sí se realizaron simulaciones teniendo en cuenta la variabilidad intra-sujetos de los parámetros PK y se predijo una toxicidad inaceptable en una proporción elevada de pacientes en dosis necesarias para lograr la efectividad del fármaco (Flexner y col., 1994).

A pesar del modesto impacto de la aplicación de la simulación en los ensayos clínicos en el desarrollo de los medicamentos, se espera un incremento en su incorporación en todas sus fases clínicas, desde su descubrimiento hasta la Fase IV, especialmente por el interés demostrado por las compañías farmacéuticas en la modelización y simulación de los ensayos clínicos en los programas de desarrollo de fármacos.

Las lecciones aprendidas en las experiencias realizadas en los últimos años con la simulación de ensayos, y que se puede ver en la *Tabla 7*, sugieren la dirección de los próximos pasos a seguir, tanto en el campo de la investigación, la gestión del desarrollo y la educación. Los desarrolladores de fármacos que planean beneficiarse de esta tecnología deben proveerse de personal y recursos para permitir una integración prospectiva de modelización y simulación del ensayo clínico en los programas de desarrollo de los fármacos (para mitigar problemas anteriormente citados como recuperación retrospectiva de los datos, resistencia cultural de la empresa, presiones de tiempo, etc) comenzando en la fase preclínica e integrando completamente la información ofrecida por la simulación en todas las fases clínicas siguientes. Este paso tiene una gran importancia en el reciclaje de la formación del personal experto y en menor medida en el desarrollo de los fármacos. El personal entrenado es todavía escaso y deben ponerse medios para establecer programas educacionales que

permitan tener un gran número de expertos en simulación de ensayos clínicos, que probablemente serán necesarios en el futuro.

Son imprescindibles unas bases de datos adecuadas y unos modelos para la correcta modelización del progreso de la enfermedad y la respuesta en el tratamiento placebo en los diferentes tipos de enfermedades y tratamientos. También es necesaria la comprensión de las consecuencias de la interrupción y variación de los regímenes del medicamento que ocurren frecuentemente durante el ensayo clínico, tendiendo a perderse o a exagerar el efecto del fármaco, con efectos rebote, tolerancia y otras desviaciones no lineales del modelo simple de efecto del fármaco. Evaluar, mejorar e implementar unas buenas prácticas de simulación previas (Holford y col., 1999) son otros pasos de gran importancia para avanzar en la calidad, utilidad y confianza en esta nueva metodología.

En un futuro lejano se prevé un papel central en la simulación de ensayos clínicos, un paradigma revolucionario de cambio en las prácticas de desarrollo de los fármacos.

