

TENDENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

M^a Blanca Sánchez Santiago
Galo Peralta Fernández
DIRECTORES



M^a BLANCA SÁNCHEZ SANTIAGO
GALO PERALTA FERNÁNDEZ
Directores

TENDENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Primera edición, 2021

El editor no se hace responsable de las opiniones recogidas, comentarios y manifestaciones vertidas por los autores. La presente obra recoge exclusivamente la opinión de su autor como manifestación de su derecho de libertad de expresión.

La Editorial se opone expresamente a que cualquiera de las páginas de esta obra o partes de ella sean utilizadas para la realización de resúmenes de prensa.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Por tanto, este libro no podrá ser reproducido total o parcialmente, ni transmitirse por procedimientos electrónicos, mecánicos, magnéticos o por sistemas de almacenamiento y recuperación informáticos o cualquier otro medio, quedando prohibidos su préstamo, alquiler o cualquier otra forma de cesión de uso del ejemplar, sin el permiso previo, por escrito, del titular o titulares del copyright.

Thomson Reuters y el logotipo de Thomson Reuters son marcas de Thomson Reuters

Aranzadi es una marca de Thomson Reuters (Legal) Limited

© 2021 [Thomson Reuters (Legal) Limited / M^a Blanca Sánchez Santiago y Galo Peralta Fernández (Dirs.)]

© Portada: Thomson Reuters (Legal) Limited

Editorial Aranzadi, S.A.U.

Camino de Galar, 15

31190 Cizur Menor (Navarra)

ISBN: 978-84-1391-319-3

DL NA 1626-2021

Printed in Spain. Impreso en España

Fotocomposición: Editorial Aranzadi, S.A.U.

Impresión: Rodona Industria Gráfica, SL

Polígono Agustinos, Calle A, Nave D-11

Autores

COLABORADORA EDITORIAL

- *Natalia Puente Fernández*. Unidad Central de Apoyo a la Investigación. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

AUTORES

- *Andrés González Mandly*. Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Borja Suberviola Cañas*. Especialista del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Carmen Lage-Martínez*. Especialista del Servicio de Neurología. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Claudia González-Rico*. Coordinador de Estudios Clínicos. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Daniel García López*. Especialista del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Unidad del Dolor.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Dr. Ignacio Durán Martínez*. Especialista del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Elena Cuenca Fito*. Especialista del Servicio de Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Enrique Marqués Fraguera*. Especialista del Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Felix Campos Juanatey*. Especialista del Servicio de Urología. Hospital Universitario Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Francisco Arnaiz de las Revillas*. Especialista del Servicio de Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Francisco González Vílchez*. Especialista del Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Galo Peralta Fernández*. Director de Gestión de la Fundación Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla.

- *Gina Lladó Jordan*. Coordinadora de Estudios Clínicos Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Javier Canelas Fernández*. Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública de Cantabria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Javier Crespo García*. Jefe de Servicio de Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Javier Loricera García*. Especialista del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Javier Vázquez Bourgon*. Especialista del Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Santander.

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

- *José Luis Arroyo Rodríguez, MD, PhD*. Director Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria - Fundación Marqués de Valdecilla. Santander.

- *Jose Luis Gutiérrez Baños*. Jefe del Servicio de Urología. Hospital Universitario Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *José M de la Torre Hernández*. Jefe de Sección en Cardiología Inter-vencionista-Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Santander

- *José Manuel Cifrián Martínez*. Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Laura Ramos Ramos*. Especialista del Servicio del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Lucía Lavín Alconero*. Técnico Superior de Apoyo a la Investigación. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Luis Alberto Vázquez Salví*. Especialista del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *M. Carmen Fariñas Álvarez*. Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Catedrático de la Universidad de Cantabria. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *M.^a Blanca Sánchez Santiago*. Coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos Valdecilla. Especialista del Servicio Farmacología Clínica. Hospital Universitario

Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *M.^a del Mar García Saiz*. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *M.^a Henar Rebollo Rodrigo*. Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Seguridad del Paciente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Marcos Gómez Ruiz*. Especialista del Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Marcos López Hoyos*. Jefe de Servicio Inmunología. Profesor Titular Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Universidad de Cantabria. Director Científico. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *María Ángeles Ballesteros Sanz (Ph.D)*. Especialista del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *María Piedra León*. Especialista del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *María Teresa Arias Loste*. Especialista del Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Santander. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Mario Domínguez Esteban*. Especialista del Servicio de Urología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Marta Drake Pérez*. Especialista del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Marta Valero Domínguez*. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Miguel Ángel González-Gay Mantecón*. Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Catedrático de la Universidad de Cantabria. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Noelia Vega Gil*. Especialista del Servicio Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Oscar M Pello, PhD*. Responsable del procesamiento de progenitores hematopoyéticos y la terapia celular; Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria. Fundación Marqués de Valdecilla. Santander.

- *Pablo Menéndez Fernández-Miranda*. Médico Residente de Radio-diagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Pablo Sanz Bellón*. Médico Residente de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Pascual Sánchez-Juan*. Especialista del Servicio de Neurología. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Paula Iruzubieta*. Especialista del Servicio Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Pedro José Prada Gómez*. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Pilar Alonso Lecue*. Coordinadora de Estudios Clínicos. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Ricardo Blanco Alonso*. Jefe de sección del Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Sara López-García*. Unidad de Deterioro Cognitivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

- *Teresa Giménez Poderós*. Especialista del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander.

Sumario

PRESENTACIÓN

CAPÍTULO 1

ENSAYOS CLÍNICOS. SITUACIÓN GLOBAL Y TENDENCIAS. LA EXPERIENCIA COVID

M.^ª BLANCA SÁNCHEZ SANTIAGO

NOELIA VEGA GIL

GALO PERALTA FERNÁNDEZ

1. Contexto

2. La descentralización de los ensayos clínicos

2.1. Asegurar el rigor en la gestión de datos

2.2. Trazabilidad de los datos

2.3. Integración de nuevas tecnologías

2.4. Reclutamiento y permanencia de los sujetos en el ensayo clínico

2.5. Fiabilidad y calidad de los datos

3. La monitorización remota

3.1. La necesidad de firmar una adenda al contrato entre el promotor y el centro

3.2. Firma por el monitor de un acuerdo de confidencialidad específico

3.3. Cumplimiento de unos requisitos técnicos y de seguridad exigentes

Bibliografía

CAPÍTULO 2

INVESTIGACIÓN CLÍNICA INDEPENDIENTE (NO COMERCIAL)

M.^ª DEL MAR GARCÍA SAIZ

LUCÍA LAVÍN ALCONERO

1. Panorama actual de la investigación clínica independiente o no comercial

2. Requisitos para la puesta en marcha de investigaciones clínicas no comerciales

3. Profesionales involucrados en el desarrollo de la investigación clínica

4. Iniciativas nacionales para promover la investigación clínica independiente

4.1. *Proyectos de investigación clínica independiente*

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

4.2.1. Objetivos generales y específicos de la Plataforma (PT20)

4.2.2. Organización general de la Plataforma

1. Unidades de apoyo a la Investigación Clínica (UIC)
2. Grupos de trabajo (GdT)
3. Equipos de Gestión de Proyecto (EGP)
4. Coordinación de la Plataforma (CP)

4.2.3. Incorporación de proyectos a la Plataforma

5. La UIC del Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL) dentro de la Plataforma SCReN

6. Red Europea de Infraestructura de Investigación Clínica: European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN)

Bibliografía

CAPÍTULO 3

NUEVAS TENDENCIAS EN ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA

IGNACIO DURÁN MARTÍNEZ

1. Introducción

2. El proceso de desarrollos de nuevos fármacos: la visión clásica

3. Mayor comunicación clínico-pre-clínico

4. Nuevas tecnologías para la caracterización molecular, inmune y por imagen

5. Nuevos diseños en ensayos clínicos

6. El futuro cercano de los ensayos clínicos

Bibliografía

CAPÍTULO 4

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

LOS MISMOS

PAULA IRUZUBIETA
MARÍA TERESA ARIAS
JAVIER CRESPO

1. Introducción

2. Situación actual de los ensayos clínicos en MAFLD

3. Factores generales asociados al fracaso de los ensayos clínicos en MAFLD

3.1. Desconocimiento de la carga de enfermedad real

3.2. Prioridades de los pacientes no cubiertas

3.3. Falta de confianza

4. Factores específicos asociados al fracaso de los ensayos clínicos en MAFLD

4.1. Problemas relacionados con aspectos clínicos del MAFLD

a) Amplia variabilidad en la historia natural de la enfermedad

b) Influencia de las comorbilidades acompañantes

c) Impacto del estilo de vida

d) Consumo de alcohol

e) Biopsia hepática como gold estándar

4.2. Aspectos relacionados con la investigación básica

a) Etiopatogenia multifactorial

b) Ausencia de modelos experimentales adecuados

4.3. Aspectos relacionados con el diseño de los ensayos clínicos

a) Inadecuada estratificación de los pacientes

b) Objetivos primarios difíciles de alcanzar

5. Potenciales mecanismos para salvar las barreras a la eficacia de los ensayos clínicos en MAFLD

5.1. Evaluación integral de la afectación hepática

5.2. Selección y estratificación adecuada de los pacientes

5.3. Objetivos factibles y de valor clínico

5.4. Diseños innovadores

6. Conclusiones

Bibliografía

CAPÍTULO 5

ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN REUMATOLOGÍA

JAVIER LORICERA GARCÍA
MIGUEL ÁNGEL GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN
RICARDO BLANCO ALONSO

1. La investigación clínica

2. Ensayo clínico

3. Reumatología. Concepto y evolución

4. Investigación en reumatología

4.1. Terapia biológica

4.1.1. Tocilizumab y sarilumab

4.1.2. Sirukumab

4.1.3. Secukinumab e ixekizumab

4.1.4. Risankizumab

4.1.5. Abatacept

4.1.6. Tanezumab

4.1.7. Ofatumumab

4.1.8. Epratuzumab

4.1.9. Otilimab

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

4.2.1. Baricitinib

4.2.2. Tofacitinib

4.2.3. Upadacitinib

4.2.4. Filgotinib

4.2.5. Apremilast

5. Enfermedades reumatológicas sobre las que más ensayos clínicos se han llevado a cabo en los últimos años

5.1. *Artritis reumatoide*

5.2. *Artritis psoriásica*

5.3. *Espondiloartritis axial*

5.4. *Lupus eritematoso sistémico*

5.5. *Arteritis de células gigantes*

5.6. *Polimialgia reumática*

5.7. *Osteoartritis*

6. Hacia dónde nos movemos

Bibliografía

CAPÍTULO 6

ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN DEMENCIAS

PASCUAL SÁNCHEZ-JUAN
CARMEN LAGE-MARTÍNEZ
SARA LÓPEZ-GARCÍA

1. Las demencias son el principal reto sociosanitario de nuestras sociedades

- 1.1. *La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia*
- 1.2. *El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es el principal reto médico pendiente*
- 1.3. *Tratamientos que retrasen el inicio de la enfermedad de Alzheimer 5 años reducirían a la mitad la prevalencia de las demencias*
- 1.4. *Hasta la fecha los ensayos clínicos para evaluar terapias potencialmente modificadoras del curso de la enfermedad de Alzheimer han fracasado*
- 1.5. *La cascada del amiloide*
- 1.6. *Aunque llevamos 18 años sin que se aprueben para uso clínico nuevos fármacos para la enfermedad de Alzheimer, hay expectativas favorables*
- 1.7. *La prevención secundaria en la enfermedad de Alzheimer requiere identificar de forma precisa y escalable a los sujetos en riesgo de desarrollar en el futuro demencia*

2. Las cohortes prospectivas son clave para el desarrollo de estrategias efectivas de prevención secundaria

- 2.1. *Cohortes prospectivas en España*
- 2.2. *La Cohorte Valdecilla como modelo de trial Ready cohort*
- 2.3. *La Cohorte Valdecilla es una plataforma de pruebas para el desarrollo de biomarcadores*
- 2.4. *La Cohorte Valdecilla constituye en sí misma una trial ready cohort*

Bibliografía

CAPÍTULO 7

INVESTIGACIÓN CLÍNICA - TENDENCIAS EN ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y NUTRICIÓN

LUIS ALBERTO VÁZQUEZ SALVÍ
LAURA RAMOS RAMOS
MARÍA PIEDRA LEÓN

1. Endocrinología

1.1. Hipófisis y tumores neuroendocrinos

- 1.1.1. Tumores hipofisarios: Prolactinomas, acromegalia, enfermedad de Cushing
- 1.1.2. Deficiencia de hormona de crecimiento y talla baja
- 1.1.3. Neurohipófisis e hipofisitis
- 1.1.4. Tumores neuroendocrinos

1.2. Tiroides

- 1.2.1. Hipotiroidismo e hipertiroidismo (oftalmopatía de Graves)
- 1.2.2. Nódulo tiroideo y cáncer de tiroides

1.3. Glándulas suprarrenales

1.4. Metabolismo mineral y paratiroides

- 1.4.1. Osteoporosis primaria
- 1.4.2. Hipoparatiroidismo y raquitismo hipofosfatémico

2. Diabetes mellitus, obesidad, dislipemias

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

2.2. Diabetes tipo 2

2.3. Obesidad

2.4. Dislipemias

3. Nutrición

Bibliografía

CAPÍTULO 8

ENSAYOS CLÍNICOS. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

FRANCISCO ARNAIZ DE LAS REVILLAS
CLAUDIA GONZÁLEZ-RICO
M. CARMEN FARIÑAS ÁLVAREZ

1. Ensayos clínicos no comerciales

2. Ensayos clínicos comerciales

Bibliografía

CAPÍTULO 9

ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN NEUMOLOGÍA

PILAR ALONSO LECUE
JOSÉ MANUEL CIFRIÁN MARTÍNEZ

- 1. Investigación en neumología**
- 2. Hipertensión pulmonar. Nuevas moléculas**
Sotatercept
Zamicastat
Seralutinib
- 3. Fibrosis pulmonar. Nuevas moléculas**
TD139
Pamrevlumab
BMS-986278
PRM-151
- 4. Trasplante pulmonar. Nuevas moléculas**

Bibliografía

CAPÍTULO 10

ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN CARDIOLOGÍA

FRANCISCO GONZÁLEZ VÍLCHEZ
JOSÉ ANTONIO VÁZQUEZ DE PRADA TIFFÉ

- 1. Introducción**
- 2. Estudios observacionales. Registros poblacionales**
- 3. Ensayos clínicos**
- 4. Tendencias en cardiología**
 - 4.1. Tendencias en el diseño de los ensayos*
 - 4.1.1. Ensayo aleatorizado basado en un registro observacional
 - 4.1.2. Ensayo pragmático (o gran ensayo simplificado)
 - 4.1.3. Ensayo de no inferioridad
 - 4.1.4. Ensayo con diseño N-de-1
 - 4.1.5. Ensayos de estrategias terapéuticas o diagnósticas
 - 4.1.6. Ensayos factoriales y aleatorización agrupada
 - 4.1.7. Caracterización fenotípica
 - 4.2. Tendencias en el análisis de los resultados*

- 4.2.1. Plan de análisis jerárquico
- 4.2.2. Análisis bayesiano
- 4.2.3. Cambios en el análisis del tamaño del efecto
- 4.2.4. Análisis post-hoc

Bibliografía

CAPÍTULO 11

ENSAYOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON DISPOSITIVOS

JOSÉ M DE LA TORRE HERNÁNDEZ

Introducción

1. Investigación preclínica

2. Investigación clínica

- 2.1. *Estudios clínicos iniciales de factibilidad o estudios first-in-man (FIM)*
- 2.2. *Los ensayos clínicos aleatorizados*
 - 2.2.1. Obstáculos y nuevas oportunidades para los ECA
 - 2.2.2. Placebos en ECA con dispositivos: Procedimientos simulados (“sham procedures”)
 - 2.2.3. Poder estadístico en el diseño de los ECA: Superioridad, No-inferioridad y Estadística Bayesiana
 - 2.2.4. Aunando esfuerzos: los metanálisis
- 2.3. *Los ECA pragmáticos*
 - 2.3.1. ECA pragmáticos basados en registros
- 2.4. *Registros clínicos observacionales*
 - 2.4.1. La inspiradora experiencia sueca

Corolario final

Bibliografía

CAPÍTULO 12

ENSAYOS CLÍNICOS. TENDENCIAS EN UROLOGÍA

JOSE LUIS GUTIÉRREZ BAÑOS
FELIX CAMPOS JUANATEY
MARIO DOMÍNGUEZ ESTEBAN

- 1. Ensayos en infecciones del tracto urinario**
- 2. Ensayos en urología funcional, STUI/HBP**

- 3. Ensayos en urolitiasis**
- 4. Ensayos en trasplante renal**
- 5. Ensayos en andrología**
- 6. Ensayos en cirugía uretral**
- 7. Ensayos en uro-oncología**

7.1. *Cáncer Renal*

7.2. *Cáncer de Vejiga no Músculo-Infiltrante (CVNMI)*

7.3. *Cáncer de Vejiga Músculo-Infiltrante (CVMI)*

7.4. *Cáncer de Próstata (CaP)*

7.5. *Cáncer de Testículo*

7.6. *Cáncer de Pene*

Bibliografía

CAPÍTULO 13

ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

PEDRO JOSÉ PRADA GÓMEZ

Bibliografía

CAPÍTULO 14

LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PSIQUIATRÍA: CONSIDERACIONES CONCEPTUALES Y METODOLÓGICAS

JAVIER VÁZQUEZ BOURGON

1. Introducción

2. Aspectos metodológicos complejos de los ensayos clínicos en psiquiatría

2.1. *Establecimiento de una categorización diagnóstica válida*

2.1.1. Especificidad del diagnóstico psiquiátrico en los ensayos clínicos

2.1.2. Estrategias dirigidas a evitar la varianza de criterio

El desarrollo de glosarios psicopatológicos

La especificación de criterios operativos de inclusión y exclusión para los distintos trastornos

La incorporación de esquemas multiaxiales de clasificación

2.1.3. Estrategias dirigidas a evitar la varianza de información

2.1.4. Diagnóstico por consenso

- 2.1.5. Validación externa del diagnóstico
- 2.2. *Elaboración de un diseño metodológico que permita establecer inferencias causales*
 - 2.2.1. Incorporación en el diseño del ensayo clínico de un grupo control
 - 2.2.2. Incorporación en el ensayo clínico de una estrategia de placebo
 - 2.2.3. Incorporación de una estrategia de diseño ciego
 - 2.2.4. Tamaño muestral
- 2.3. *Utilización de poblaciones muestrales cuyos criterios de selección permitan la generalización de los resultados*
- 2.4. *Capacidad de garantizar la adecuación y el cumplimiento de las intervenciones*
 - 2.4.1. Especificidad y problemática inherente a la prescripción terapéutica
 - 2.4.2. Especificidad y problemática inherente al cumplimiento terapéutico
 - 2.4.3. Estrategias desarrolladas para garantizar y controlar el cumplimiento terapéutico
- 2.5. *La medida de los efectos y del resultado (outcome) de las intervenciones*
 - 2.5.1. Los conceptos de curación y de resolución sintomatológica en los ensayos clínicos en psiquiatría
 - 2.5.2. Especificidad del resultado de las intervenciones outcome en los ensayos clínicos en psiquiatría
 - 2.5.3. Estrategias dirigidas a potenciar la objetividad en la medida psicopatológica del outcome en la clínica psiquiátrica
 - Evaluación del estado de salud y la gravedad psicopatológica
 - Evaluación del funcionamiento y del ajuste social
 - Evaluación de la calidad de vida

3. Especificidad de los aspectos éticos relativos a los ensayos clínicos en psiquiatría

Bibliografía

CAPÍTULO 15

ENSAYOS CLÍNICOS CON VACUNAS

M.^a HENAR REBOLLO RODRIGO
JAVIER CANELAS FERNÁNDEZ

- 1. Vacunas: conceptos generales e importancia en salud pública**
- 2. Características de las vacunas**
- 3. Investigación en vacunas**
- 4. Ensayos clínicos**
 - Fase I*
 - Fase II*
 - Fase III*
 - Registro*
 - Suministro, fabricación y envío*
 - Fase IV*
- 5. Situación actual de los ensayos clínicos en vacunas**
 - Ensayos Clínicos en Vacunas de COVID-19*

Bibliografía

CAPÍTULO 16

ENSAYOS CLÍNICOS. EL PAPEL DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS

BORJA SUBERVIOLA CAÑAS (PH.D)
MARÍA ÁNGELES BALLESTEROS SANZ (PH.D)
ELENA CUENCA FITO (MD)

- 1. Introducción**
- 2. Problemas y potenciales soluciones de la investigación en medicina intensiva**
 - 2.1. Problemas comunes a los ensayos clínicos en otros campos*
 - 2.2. Peculiaridades de la población a estudio en medicina intensiva*
 - 2.3. Endpoints de los ensayos clínicos en medicina intensiva*
 - 2.4. Complejidad de los ensayos clínicos en medicina intensiva*
 - 2.5. Diseño inadecuado de los ensayos clínicos en medicina intensiva*
 - 2.6. Nuevas modalidades de ensayos clínicos*

3. Conclusiones

Bibliografía

CAPÍTULO 17

ESTUDIOS OBSERVACIONALES: ORGANIZACIÓN Y LOGÍSTICA

GINA LLADÓ JORDAN
DANIEL GARCÍA LÓPEZ
LUCÍA LAVÍN ALCONERO

1. ¿Qué son los estudios observacionales?

2. Diseño y tipos de EO

2.1. *Tipos de EO según la finalidad del estudio*

2.2. *Tipos de EO según su secuencia temporal*

2.3. *Tipos de EO según la cronología de los eventos estudiados*

2.4. *Tipos de EO según las instituciones participantes*

3. Estudios observacionales más representativos

3.1. *Reporte y serie de casos*

3.2. *Estudios transversales*

3.3. *Estudios de casos y controles*

3.4. *Estudios de cohortes*

4. Organización y logística en los estudios observacionales

4.1. *Figuras principales en grandes estudios vinculados a la investigación clínica*

4.1.1. El promotor

4.1.2. El monitor

4.1.3. El equipo de investigación del centro

4.1.4. Los sujetos participantes del estudio

4.2. *Organización y logística previa al inicio del estudio*

4.3. *Organización y logística antes de iniciar el estudio en centros participantes*

4.4. *Organización y logística una vez los centros están abiertos y el EO iniciado*

Bibliografía

CAPÍTULO 18

ESTUDIOS OBSERVACIONALES INTERNACIONALES. SUS CLAVES

MARCOS GÓMEZ RUIZ

1. Introducción

2. Metodología y equipo

2.1. *Variables que estudiar y hoja de recogida de datos*

2.2. *Equipo de trabajo*

2.3. *Rutinas de trabajo*

2.4. *Red de investigadores. Sociedades científicas*

Grupo coordinador del estudio

Coordinadores nacionales

Sociedades científicas internacionales

2.5. *Financiación*

Dilema - Financiación del proyecto y relación con la industria

Bibliografía

CAPÍTULO 19

BIOMARCADORES Y ENSAYOS CLÍNICOS

MARCOS LÓPEZ HOYOS

1. Biomarcadores

2. Medicina personalizada y la llegada de las pruebas de companion diagnostic

3. Companion diagnostics y agencias reguladoras del medicamento

4. Conclusión

Bibliografía

CAPÍTULO 20

FARMACIA HOSPITALARIA: PAPEL EN ENSAYOS CLÍNICOS

TERESA GIMÉNEZ PODERÓS

MARTA VALERO DOMÍNGUEZ

1. Servicio de farmacia hospitalaria en el hospital

2. ¿Cómo participa el farmacéutico de hospital en la realización de ensayos clínicos?

2.1. *Evaluación de un EC antes de la comercialización de un medicamento (fase de investigación clínica)*

2.2. *El farmacéutico de hospital como investigador*

2.2.1. Investigación básica

2.2.2. Investigación clínica y de servicios sanitarios

2.2.3. Investigación cualitativa sobre los factores determinantes de las decisiones clínicas o farmacoterapéuticas por diferentes agentes o en diferentes estructuras sanitarias

2.3. *Soporte a la investigación clínica independiente*

2.4. *Gestión de medicamentos en investigación incluidos en ensayos clínicos*

3. Sección de ensayos clínicos en el servicio de farmacia hospitalaria

3.1. *Procesos generales*

3.1.1. Gestión documental

3.1.2. Integración de medicamento en investigación en cadena farmacoterapéutica

3.2. *Procesos de fase previa*

3.2.1. Visita de selección

3.2.2. Visita de inicio

3.3. *Procesos de fase de ejecución*

3.3.1. Recepción de medicamentos

a) Validación de la recepción

b) Confirmación de la recepción

c) Registro de entrada

3.3.2. Almacenamiento y conservación de medicamentos

3.3.3. Prescripción de medicamentos

3.3.4. Validación de la prescripción

3.3.5. Preparación de medicamentos

3.3.6. Dispensación de medicamentos

3.3.7. Devolución de medicamentos

3.3.8. Monitorización y seguimiento del EC

3.3.9. Destrucción de medicamentos

3.4. *Procesos de fase final*

3.4.1. Cierre del Ensayo Clínico

Bibliografía

CAPÍTULO 21

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PABLO MENÉNDEZ FERNÁNDEZ-MIRANDA

ENRIQUE MARQUÉS FRAGUELA

PABLO SANZ BELLÓN

MARTA DRAKE PÉREZ

ANDRÉS GONZÁLEZ MANDLY

1. Introducción

2. Inteligencia artificial

3. Machine learning

3.1. Algoritmos de Machine Learning en función del grado de intervención del humano

3.1.1. Supervisado

3.1.2. No Supervisado

3.1.3. Por refuerzo

3.2. Algoritmos de Machine Learning en función de la forma de representación interna

3.2.1. Basados en instancias

3.2.2. Basados en modelos

3.3. Algoritmos de Machine Learning en función de la forma de delimitar las fronteras de decisión

3.3.1. Modelos de regresión

3.3.2. Métodos de Kernel

3.3.3. Modelos basados en árboles de decisión

3.3.4. Redes neuronales primitivas

3.3.5. Deep Learning o aprendizaje profundo

3.3.6. Redes Neuronales Convolucionales

4. Entrenamiento de algoritmos de *machine learning*

Bibliografía

CAPÍTULO 22

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE CANTABRIA - UNIDAD DE TERAPIA CELULAR

JOSÉ LUIS ARROYO, MD, PHD

OSCAR M. PELLO, PHD

1. Componentes sanguíneos: obtención, procesamiento y uso clínico

1.1. Técnicas de reducción de patógenos (componentes más seguros)

1.2. Elaboración de nuevos componentes

1.2.1. Producción de componentes sanguíneos para uso no transfusional

1.3. Sangre artificial

1.4. La revolución "ómica"

1.5. *Nuevos materiales: Plastificantes*

2. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

2.1. *Criopreservación de progenitores hematopoyéticos: una oportunidad de investigación*

3. Terapias celulares avanzadas: una nueva línea terapéutica en las complicaciones del trasplante alogénico

3.1. *Enfermedad de injerto contra huésped*

3.2. *Infecciones y reactivaciones virales*

4. Banco de leche

Bibliografía

Presentación

La investigación clínica se ha convertido en un actor muy presente a nivel mundial, y ha permeado en la Sociedad como concepto durante la Pandemia COVID. La esperanza aportada por las vacunas ha tenido que esperar a los resultados de los ensayos clínicos que han servido con sus resultados de palanca para decisiones estratégicas a nivel mundial en el ámbito de la vacunación contra el SARS-CoV, han sido objeto noticias continuadas en toda la prensa y, en fin, han constituido motivo de comentarios diarios a nivel de ciudadanía general. Hemos entendido el valor de la investigación clínica, asumimos su complejidad y en definitiva hemos aceptado que una nueva terapia no puede ser utilizada sin las evidencias provenientes de los ensayos clínicos, que el avance de la medicina pasa por ellos.

En este contexto se ha escrito esta obra, en plena Pandemia, como secuela de un programa de formación en investigación clínica desarrollado en el entorno del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL) y el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, desde la experiencia de investigadores de diversas disciplinas médicas y quirúrgicas que dan su visión como especialistas clínicos y personal de soporte en ensayos clínicos. Esta obra tiene complemento toda una serie de videos sobre el tema que puede facilitar mucho su comprensión disponibles en el canal de You-Tube del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla: <https://www.youtube.com/channel/UCejx3mrDRlhmW8Bc8HGjw0w/videos>.

A lo largo de la obra se revisan los principales retos de la investigación desde la perspectiva de diferentes especialidades clínicas, sus peculiaridades, los principales desarrollos que están en marcha, las bases fisiopatológicas que sustentan los esfuerzos actuales en algunas disciplinas médicas, las dianas terapéuticas que se piensan en la actualidad que pueden ser claves, y algunos resultados preliminares de diversos estudios. También presentan los retos en el uso de los datos, la complejidad del equilibrio entre la experimentación y el respeto máximo al paciente, conceptos relacionados con las estructuras de soporte en investigación clínica, etc. todo ello reconociendo la volatilidad del conocimiento médico en desarrollo.

De esta manera esta obra profundiza con la visión principal de las especialidades clínicas en los conceptos plasmados ya en una obra anterior que sirvió de primera aproximación "*Buenas Prácticas en Investigación Clínica*", que vio su luz hace un año. Este libro a su vez queremos que se siga de sucesivas obras profundizando en el enorme campo de la investigación clínica desde la perspectiva de los propios investigadores, personal de soporte y de todos aquellos que contribuyen al avance de la medicina mediante su participación en los ensayos clínicos.

GALO PERALTA

Director de Gestión de IDIVAL

Capítulo 1

Ensayos clínicos. Situación global y tendencias. La experiencia covid

M.^a BLANCA SÁNCHEZ SANTIAGO

*Coordinadora de la Unidad de Ensayos Clínicos Valdecilla
Facultativo Especialista de Área del Servicio Farmacología
Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*

NOELIA VEGA GIL

*Facultativo Especialista de Área del Servicio Farmacología
Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*

GALO PERALTA FERNÁNDEZ

*Director de Gestión de la Fundación Instituto de
Investigación Marqués de Valdecilla*

. CONTEXTO

La investigación clínica en nuestro entorno ha evolucionado enormemente en la última década, lo que se ha puesto de manifiesto no sólo a través de un incremento en el número de Ensayos Clínicos sino también en su complejidad y en la manera en que son desplegados. En abril de 2019 se publicaba, según datos de Farmaindustria, que en España los ensayos clínicos en fases tempranas, los de mayor nivel de

complejidad, crecían más de un 40% en los últimos 15 años, siendo en ese momento más de la mitad del total, lo que se interpretaba como un salto de calidad muy importante. Unos meses después se reunían en Madrid en julio de 2019, un grupo numeroso de expertos de centros hospitalarios y de compañías farmacéuticas participantes en el Proyecto BEST de Farmaindustria, en un taller de trabajo en el ámbito del ensayo clínico. Grupos de promotores, investigadores clínicos y gestores de ensayos revisaron conjuntamente los requisitos, cada vez más exigentes, que conlleva la investigación clínica de vanguardia y los desafíos a abordar para mantener y mejorar la competitividad de España para acoger nuevas propuestas de ensayos clínicos, siempre considerando que el ámbito del ensayo clínico es muy competitivo y obliga a una continua búsqueda de la excelencia en todos los ámbitos de este, para estar en primera línea.

De esta reunión surgió un documento con criterios y prioridades para potenciar la competitividad de España como país de referencia mundial para la investigación clínica. Un decálogo de criterios de excelencia para la realización de ensayos clínicos. Los criterios incluidos en este documento eran los siguientes:

1. El valor de la colaboración
2. Seguir avanzando en liderar la investigación clínica
3. Nuevos diseños de ensayos para ganar en competitividad
4. Seguir midiendo para comparar y mejorar
5. Anticipar retos digitales y tecnológicos