



Manual para la Estandarización de Estudios Clínicos en Chile: Desde la concepción hasta la publicación

Autores:

María Teresa Valenzuela B.
Vicedecana de Investigación y Postgrado
Facultad de Medicina Universidad de los Andes

Cinthy Urquidí B.
Depto. Salud Pública y Epidemiología
Facultad de Medicina Universidad de los Andes

Año 2017 - Número de Páginas:136

Este libro representa la concreción de un sueño a través del esfuerzo paciente y riguroso de un equipo liderado por la Dra. María Teresa Valenzuela y por la Dra. Cinthya Urquidí de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, posibilitado por un proyecto de Bienes Públicos para la Competitividad adjudicado por CORFO.

Un proyecto de esta envergadura tuvo una respuesta muy positiva en distintas instituciones que comprendieron la responsabilidad que tiene nuestro país en desarrollar investigación clínica del más alto nivel. Esta responsabilidad fue asumida por la Universidad de Los Andes, el Instituto de Salud Pública como institución mandante y diversos invitados a participar como la Oficina de Ética del MINSAL, la Cámara de la Industria Farmacéutica, actualmente Cámara de Innovación Terapéutica de Chile, la Asociación Chilena de Productores e Importadores de Alimentos y Suplementos Saludables (ALIMSA), la Unidad de Investigación Clínica Integrada del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna como Beneficiario Atendido y por CORFO. Esta confluencia de distintas instituciones en una mesa constituida en torno de una idea, un sueño de los investigadores como hemos mencionado, nos permite señalar que conceptualmente este proyecto es un proyecto de Estado.

Personas e instituciones visualizaron la importancia que tienen los estudios clínicos para Chile y pusieron su voluntad, responsabilidad, recursos y solidaridad en acogerlo y desarrollarlo.

¿Qué es un Bien Público?

El Periódico El Bien Público N° 2, Santiago, 12 de setiembre de 1863 nos dice:

“El bien público no pende de otra cosa que la perfección de la sociedad. ¿En qué consiste esta perfección? El bien público consiste en la mayor inteligencia posible para el mayor número posible; la mayor moralidad posible para el mayor número posible, el mayor bienestar posible para el mayor número posible”.

“Un bien público está a disposición de todos y el disfrute por uno no excluye a los demás. Es un principio solidario”.

El concepto de bien público puede ser analizado desde numerosas perspectivas y una de ellas, la jurídica, nos señala que es un bien que pertenece o es provisto por el Estado a través de las instituciones públicas.

Sin duda que el MANUAL PARA LA ESTANDARIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS EN CHILE (MANUAL) es un bien público que surge en el ámbito universitario, un espacio que piensa y concibe al país, en este caso la Universidad de Los Andes, y esta concepción de presente y futuro fue acogida y fomentada por las instituciones de Estado y finalmente estará disponible para todos.

¿Por qué es necesario estandarizar los estudios clínicos en Chile?

Han pasado 100 años desde que William Osler planteó que la ambición de la Medicina era indagar en las causas de enfermedad y así correlacionar los distintos conocimientos para hacer posible la prevención y la curación de las enfermedades. Él señaló que el ejercicio de la medicina es el arte de la detallada y cuidadosa observación de los hechos clínicos y de la evolución de la enfermedad.

Cuidado y detalle, dos elementos claves en el progreso de la medicina desde esos días.

Siguiendo su ejemplo, los equipos médicos de instituciones académicas en conjunto con científicos básicos han construido y revolucionado no sólo la práctica médica sino la enseñanza de la medicina.

Así surgieron los investigadores clínicos conocedores de las complejidades de la clínica, así como del conocimiento y técnicas de las ciencias básicas y pasaron a ser un nexo entre el médico clínico y el científico básico.

Gradualmente, los conocimientos terapéuticos de entonces fueron reemplazados por los descubrimientos de la investigación clínica que subsecuentemente permitieron discernir cuáles de estos eran avances y tenían aplicación humana. Así se fueron implementando rápida y efectivamente.

Es evidente que para lograr un trabajo bien hecho en materia de investigación clínica el énfasis del país debe estar puesto en centros que cuenten con médicos competentes tanto en clínica como en el cuidado de excelencia de sus pacientes y en los principios científicos subyacentes. Es así como la investigación clínica ha construido un definido campo de atracción que ha capturado desde los alumnos de pregrado hasta los expertos.

La investigación clínica, el nuevo conocimiento y el progreso están íntimamente ligados y son consecuencia directa del dinamismo de la investigación sistemática que nos permite avanzar en la promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, tanto en



el nivel colectivo como individual. Los recursos humanos competentes y los recursos organizacionales, tecnológicos y financieros, nos permiten transmitir y aplicar esos conocimientos según los valores y políticas definidas por nuestra sociedad.

La investigación clínica ofrece a quienes se preguntan, a quienes tienen espíritu de innovación, la posibilidad de mejorar la salud de las personas y así tener la recompensa íntima de una labor metodológicamente bien hecha, con los procesos precisos junto con el respeto de los valores éticos centrales para los ciudadanos, en suma una labor noble.

Los estudios clínicos, objetivo central del MANUAL, son parte importante de la investigación médica y su presencia es constante y muchas veces su demanda es urgente. Cada día las exigencias de buenas prácticas clínicas hacen necesario acreditar los centros de investigación médica que puedan conducir estudios clínicos.

El número de estudios clínicos ha aumentado exponencialmente en el mundo en búsqueda de soluciones terapéuticas eficaces y seguras; la industria farmacéutica mira hacia los mejores centros de investigación y la articulación total de los estudios desde su concepción junto con los conceptos regulatorios, jurídicos y técnicos, mejora cada día en el mundo global. Chile debe ser competente y competitivo y para ello debemos mejorar definitivamente nuestra capacidad para desarrollar estudios clínicos. Si miramos a nuestros ciudadanos y sus necesidades, nuestra misión en este campo es ineludible.

Los estudios clínicos en pacientes o voluntarios constituyen una forma de investigación sistemática que abarca el desarrollo, las pruebas y la evaluación de un medicamento o nutraceutico en seres humanos. Son estudios diseñados para desarrollar o contribuir a un conocimiento y su importancia reside en la interacción entre el equipo de investigación y los sujetos del estudio, es en esta interacción donde recae en última instancia la responsabilidad social que conlleva la investigación. Cada vez que se inicia un estudio clínico se pone en marcha una compleja malla de interacciones necesarias para su correcto desarrollo.

Desde una mirada de Estado, de un Estado que promueve y facilita la investigación científica, la fina malla de interrelación entre instancias regulatorias, éticas, patrocinantes y el equipo de investigación debe ser precisa, completa, estimulante y transparente.

Desde esta perspectiva, el Estado de Chile es parte esencial en la generación de estudios clínicos y debe velar por su excelencia; así nuestro país se beneficia de estudios bien conducidos y que responden a una política definida.

Sin embargo, la realidad nos muestra que no siempre se cumplen los requisitos de un estudio clínico de excelencia y surgen sombras que amenazan a este sector de la investigación científica.

El MANUAL surge de una mirada profunda y certera de esta situación, una mirada sobre todos los actores de los estudios clínicos y sobre cada una de las etapas desde la concepción a la publicación. El MANUAL es el resultado de un diagnóstico preciso del entorno nacional y global en este campo y de una investigación cuidadosa, detallada, paciente, determinada y competente. Por ello, constituye una contribución muy sólida que, sin vacilaciones, acierta al entregar bases consistentes para mejorar la capacidad de los centros de investigación clínica a través de fundamentadas competencias metodológicas y técnicas en el diseño y el desarrollo de los estudios clínicos.

¿Cómo se estructura el MANUAL?

El MANUAL se desarrolla sobre la base de cuatro objetivos centrales:

1. Definir el mapa de procesos desde la planificación hasta la comunicación de estudios clínicos en Chile.
2. Establecer procedimientos consolidados, estandarizados y transparentes en la concepción, planificación y ejecución de estudios clínicos fase III según los estándares internacionales y el marco regulatorio ético-legal de Chile. El MANUAL se entregará a la entidad nacional regulatoria, el ISP.
3. Fomentar la generación de una línea de base de recursos humanos capacitados y certificados y
4. Crear una plataforma *web* que contenga toda la información generada (manuales, procesos, base de datos de recursos capacitados, etc.) de libre acceso para instituciones de salud públicas y privadas, universidades e investigadores en general.

En su introducción nos presenta la perspectiva histórica del campo, las definiciones fundamentales, las diferentes fases de los ensayos clínicos en el desarrollo de fármacos y la importancia que tiene el Consejo Internacional de Armonización (ICH, en inglés) sobre los requerimientos técnicos relativos a los fármacos de uso humano.

A partir de la introducción el MANUAL nos sugiere a lo largo de todos sus capítulos, sitios *web* de gran interés en el campo de la investigación clínica y documentos muy valiosos disponibles en ese medio así como una bibliografía fundamental y actualizada.

El capítulo sobre Ética de la Investigación con Ensayos Clínicos es muy trascendente pues aquí queda expresa la protección que la investigación clínica debe brindar a los sujetos de estudio; los principios bioéticos rectores así como las fuentes de información actualizada aparecen destacados y ya en este capítulo surgen las recomendaciones del MANUAL, tal como se verá en todos los capítulos restantes, y que buscan fomentar la excelencia. En este caso el MANUAL nos señala p.e. que hoy es necesario que al menos uno de los miembros del equipo cuente con formación específica en ética de la investigación.



También este capítulo nos muestra la situación nacional actual en ética de la investigación a través del análisis de los distintos decretos y leyes que nos rigen y se vincula con el capítulo siguiente referente a las normativas nacionales relativas a la investigación en seres humanos. Este es un aporte muy valioso, que sin duda ayudará a los equipos y que se constituye en una de las diversas fortalezas del MANUAL.

Los tres capítulos siguientes comprenden las etapas de concepción del estudio, su preparación y la ejecución. Son tres capítulos esenciales para los equipos de investigación pues se señalan y analizan con gran detalle todas las fases de un estudio clínico. Por ejemplo, en la etapa de concepción se destacan los criterios que debe cumplir la pregunta de investigación como por ejemplo, entre otros, que sea posible, interesante, ética y relevante.

Este tratamiento de cada uno de los acápites de los distintos capítulos se hace con rigurosidad y al mismo tiempo son de fácil lectura.

El énfasis en el detalle se destaca cuando se profundiza en los aspectos estadísticos, en la selección del diseño y en el análisis de factibilidad. Lo mismo ocurre en la etapa preparatoria con la conformación y la capacitación del equipo de investigación así como en la importancia de la definición de las funciones de cada uno de los miembros.

Aspectos muy destacados por la profundidad de su análisis lo constituyen la gestión y el análisis de datos; las consideraciones administrativas son un aporte notable a la transparencia de los estudios clínicos y en general a la investigación clínica. Los detalles en los aspectos financieros y en el reembolso de los gastos al sistema de salud así como la negociación y la gestión contable desde el sistema de salud es una provocativa propuesta para que las instituciones de salud actualicen o desarrollen infraestructura financiera para este propósito.

En la etapa de ejecución se destaca el apego a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y se enfatiza su importancia con numerosas sugerencias para el éxito del estudio. En la parte final de este capítulo el tratamiento de la notificación de eventos adversos a medicamentos y las buenas prácticas de laboratorio son analizados *in extenso* y se aportan valiosas ideas para el término del estudio.

Las etapas de cierre, análisis y publicación de resultados tienen la misma calidad de tratamiento y de proposición que el resto de los capítulos e innegablemente facilitará a los investigadores su labor. Como un ejemplo de ello se nos presenta la guía Consort, comentada en profundidad, y se destaca su valor que permite concluir los estudios de acuerdo a estandarización internacional.

El MANUAL finaliza con el capítulo sobre la publicación de los resultados y nos recomienda hacerla con total apego a la rigurosidad metodológica de tal manera que quede en evidencia la planificación y ejecución de

excelencia sobre la base de una total transparencia y rigurosidad científica y ética.

En nuestra opinión el MANUAL logra plasmar en sus páginas los cuatro objetivos planteados:

Define con precisión el mapa de procesos de los estudios clínicos en Chile, establece procedimientos consolidados, estandarizados y transparentes, fomenta la generación de recursos humanos capacitados y certificados y crea una plataforma *web* de libre acceso para instituciones de salud públicas y privadas, universidades e investigadores en general.

En la lectura detallada y reflexiva del MANUAL será posible encontrar sugerencias explícitas e implícitas sobre los estudios clínicos, sobre nuestras regulaciones nacionales y sobre nuestras tareas en nuestros respectivos ambientes en pos de una mejor investigación clínica sobre la base de nuestra preocupación por el otro, sujeto de investigación o paciente, en una actitud de cooperación establecida en una atenta y fina malla de relaciones personales e institucionales.

A nuestro juicio el MANUAL es el tipo de propuestas que deben ser puestas al servicio de un Consejo de Salud de Chile que con documentos como éste puede construir políticas públicas sólidas para el fomento y la realización de investigación clínica de primer nivel de excelencia. Con este tipo de contribuciones y de tantas otras que los investigadores nacionales pueden hacer hoy, Chile puede soñar y proponerse establecer un Consejo de Salud que mire y vele por el presente y el futuro de este sector.

¿Aprecia nuestra comunidad nacional una investigación clínica de calidad y siente que el foco está puesto en ellos cuando son sujetos de estudio?

Creemos que la respuesta es positiva aunque la cultura científica de nuestra sociedad es escasa; algunas encuestas de opinión han valorado positivamente esta actividad sobre todo cuando son parte de ella y descubren que como sujetos de investigación la garantía de calidad, del cuidado y del cumplimiento de los estándares éticos están definidos, comprenden los posibles avances y las limitaciones y asumen entonces la naturaleza de la investigación clínica.

¿Aporta el MANUAL al ciudadano una herramienta valiosa para su cuidado en el sentido más amplio?

Creemos que el MANUAL nos muestra en su trasfondo íntimo una definida preocupación por las personas que serán parte de los estudios clínicos cuidando su autonomía, los principios éticos y jurídicos que garantizan el pleno respeto a aquellas. El MANUAL pone a las personas objeto de estudio en el centro de los estudios clínicos, todo el MANUAL está al servicio de las personas y así vemos en él una saludable y definida vertiente humanista.



¿Contribuye el MANUAL al debate nacional sobre estudios clínicos?

A nuestro juicio sí contribuye pues surge en una etapa de nuestra sociedad en que las precisiones argumentales son importantes y los aportes del MANUAL son precisos y fundamentados.

¿Es el MANUAL un aporte a la investigación clínica de calidad?

Las tensiones que la investigación clínica sufre permanentemente en nuestro país y globalmente pueden conducir a una crisis si no se asegura la calidad y un financiamiento adecuado y sostenible, tanto público como privado.

Es evidente que para producir investigación clínica de calidad los equipos profesionales deben tener una formación de excelencia y ello es un objetivo preciso del MANUAL que fomenta las competencias transversales de los equipos de investigación clínica y que en consecuencia los estimula en el mejoramiento continuo de la calidad. El MANUAL sugiere así un camino preciso hacia la acreditación.

El MANUAL nos parece un instrumento clave y en él las universidades y tanto los sistemas público como el privado encontrarán una herramienta precisa para formular políticas de desarrollo orgánico de sus unidades de investigación clínica, sus programas curriculares de formación en investigación, su acreditación y sus políticas de financiamiento.

Al promover el MANUAL el fortalecimiento de los equipos de investigación insertos en ambientes académicos favorables, cumplirá un rol relevante en el entrenamiento de los distintos profesionales y en la docencia de pre y postgrado.

Si Chile reúne un número significativo de equipos de investigación clínica de alta competencia, se desarrolla una política de colaboración entre equipos y se cumple a

cabalidad con las BPC, nuestra oferta actual a la comunidad global cambiará completamente.

El MANUAL propone algo realmente importante al fomentar el crecimiento de las competencias individuales y colectivas de los investigadores clínicos, que así se puedan constituir en una sólida contrapartida crítica que aporte a los proyectos de la industria farmacéutica.

Otro aspecto destacable de lo que propone el MANUAL es relevar no solo la calidad sino la integridad individual de los investigadores, así como la calidad y la integridad del sistema institucional que da soporte a la investigación clínica.

Los autores esperan actualizar el MANUAL las veces que sea necesario en atención a cubrir p.e. nuevos diseños de ensayo, nuevas estrategias para enfrentar eventos inesperados dentro del desarrollo de los estudios, nuevas herramientas para superar las dificultades en la interpretación de resultados de ensayo y nuevos desafíos que enfrentan los sectores involucrados en los estudios clínicos, etc.

No podemos finalizar sin agradecer muy sinceramente al equipo investigador y a las instituciones y personas que acogieron este proyecto pues el MANUAL DE ESTANDARIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS es el fruto de un sueño, de una expresión de fe en una idea que generó el indispensable entusiasmo y cariño por el trabajo a realizar, cariño que se traduce en un servicio a la comunidad científica y a los ciudadanos y que deja así una nueva base para emprender nuevas tareas inspiradas en estos valores fundamentales.

Antonio Banfi

Profesor Asociado de Pediatría

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Hospital Luis Calvo Mackenna.

Santiago, 18 de Octubre de 2017.