

Investigación clínica en tiempos de pandemia

Juan Carlos Juárez-Giménez, María Pilar Suñé-Martín

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

R E S U M E N

La situación pandémica ha generado un escenario muy singular en la investigación clínica. Por un lado, la necesidad de obtener tratamientos eficaces en la COVID-19 generó la puesta en marcha masiva de ensayos clínicos (EC) para el tratamiento de la infección vírica y de sus diferentes manifestaciones clínicas. Por otro lado, la investigación clínica no COVID-19 que se estaba realizando, o que se iba a iniciar de forma inminente, quedó suspendida o retrasada por razones de seguridad y de vuelco de recursos hacia la investigación de la COVID-19. En este escenario, es interesante realizar un análisis de la actividad investigadora desde todas sus vertientes (diseño metodológico de los estudios, puesta en marcha y ejecución de EC en circunstancias de confinamiento, colapso sanitario y evidencia publicada) para poder reflexionar y extraer conclusiones de cara a futuros escenarios de urgencia sanitaria. El análisis de la literatura publicada y de los datos disponibles muestra, en cuanto a la investigación frente a la COVID-19, una elevada proporción de EC con un diseño de escasa calidad, un solo grupo de tratamiento y una gran proporción de EC redundantes en cuanto al fármaco evaluado, como es el caso de hidroxiquina. A partir de estos datos, algunos autores han propuesto un conjunto de condiciones que debería cumplir la investigación clínica en situación de urgencia sanitaria con el objeto de generar evidencia de calidad como apoyo en la toma de decisiones. En cuanto a la puesta en marcha y ejecución de los estudios, la situación de colapso sanitario y las restricciones de acceso a los centros investigadores, tanto para los pacientes como para los monitores de EC, han generado no solamente problemas en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes, sino también dudas en cuanto a la calidad de los datos recogidos durante la crisis. A pesar de ello, la aplicación urgente de la tecnología basada en la telemedicina, las visitas virtuales y el envío de medicación a domicilio han sido herramientas fundamentales para mantener la actividad investigadora.

A B S T R A C T

The pandemic has generated a very unique scenario in clinical research. On the one hand, the need to obtain effective treatments for COVID-19 led to the massive launch of clinical trials for the treatment of the viral infection and its different clinical manifestations. On the other hand, non-COVID-19 clinical research that was underway or about to be initiated was suspended or delayed for safety reasons and due to the reallocation of resources to COVID-19 research. In this scenario, it is interesting to conduct an analysis of research activity from all aspects, from the methodological design of studies, implementation and execution of clinical trials in circumstances of confinement and healthcare system collapse, to the published evidence, in order to reflect and draw conclusions for future health emergency scenarios. In terms of COVID-19 research, an analysis of the published literature and available data shows a high proportion of clinical trials with poor quality design, only one treatment arm and a high proportion of redundant clinical trials in terms of the drug tested, as is the case for hydroxychloroquine. Based on these data, some authors have proposed a set of conditions that should be met in clinical research in the context of health emergencies in order to generate quality evidence to support decision-making. As for the implementation and execution of studies, the collapse of the healthcare system and restrictions on access to research centres, both for patients and clinical trial monitors, have not only created problems in patient recruitment and follow-up, but also raised concerns regarding the quality of the data collected during the crisis. Despite this, the urgent application of telemedicine technology, virtual visits and the home delivery of medication have been key tools in maintaining research activity. In addition, regulatory agencies have issued guidelines

Correspondencia:

María Pilar Suñé-Martín. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Correo electrónico: psune@vhebron.net

Además, las agencias reguladoras han emitido guías y recomendaciones que han generado un marco legal adaptado a las circunstancias excepcionales para mantener la calidad y la viabilidad de la investigación clínica. Pese a todos los problemas, obstáculos y limitaciones detectados durante esta crisis, la conclusión es que la experiencia obtenida es importante y debe servir para aplicar y mantener medidas correctoras en futuras emergencias sanitarias.

Palabras clave: Investigación clínica, ensayos clínicos, COVID-19, SARS-CoV-2.

and recommendations that have generated a legal framework adapted to the exceptional circumstances in order to maintain the quality and viability of clinical research. Despite all the problems, obstacles and limitations detected during this crisis, the conclusion is that the lessons learned are important and should serve to implement and sustain corrective measures in future health emergencies.

Key words: Clinical research. Clinical trials. COVID-19. SARS-CoV-2.

Introducción

En un artículo anterior de la sección COVID-19 se comentaba cómo la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2 había provocado un escenario excepcionalmente singular en lo que se refiere a la publicación, difusión e interpretación de la información biomédica relacionada con la COVID-19¹. De forma muy resumida, las consecuencias de ello han sido un incremento exponencial de la actividad científica relacionada con esta patología, y con ello de las consiguientes publicaciones, en su gran mayoría en acceso abierto, facilitando el acceso a la información a los profesionales. Como contrapartida se han publicado muchos artículos en *preprint*, sin revisión previa por pares, e incluso algunos artículos en revistas de gran impacto han sido retractados con posterioridad, generando también cierta incertidumbre en la toma de decisiones terapéuticas.

En el ámbito concreto del ensayo clínico (EC) con medicamentos, la necesidad urgente de evidencia científica se tradujo en un primer momento en una avalancha de nuevos estudios, diseñados, aprobados e iniciados en muy poco tiempo. Así, estas circunstancias especiales, junto con las dificultades de ejecución relacionadas con la situación de confinamiento global y colapso sanitario, desembocaron en un escenario singular que, con la perspectiva del tiempo, continúa despertando interrogantes respecto a la calidad –no a la cantidad– de la evidencia publicada que se ha derivado del mismo. En el escenario actual cabe plantearse cuestiones de diferente índole: ¿la situación de emergencia sanitaria ha afectado a la calidad metodológica de los EC

realizados para la COVID-19?, ¿qué medidas se han tomado para llevar a cabo estos estudios con los estándares mínimos de calidad que permiten asegurar la fiabilidad de los datos generados?, ¿qué reflexiones en el ámbito de la investigación clínica pueden deducirse para futuras situaciones de emergencia sanitaria?, ¿cuál ha sido el impacto en cuanto a evidencia real generada y publicada de todos los EC llevados a cabo? Un conjunto de cuestiones que conviene revisar con la finalidad de obtener una visión holística de la influencia de la situación de pandemia en todo el conocimiento farmacoterapéutico generado. Cabe destacar que algunos autores y organizaciones sanitarias ya han ofrecido su experiencia, aportando directrices y reflexiones muy interesantes en cuanto al manejo de la investigación en esta situación de emergencia sanitaria, lo que puede contribuir a entender este escenario y afrontar nuevas situaciones. Así, en el presente trabajo se realiza una revisión narrativa sobre la situación actual y sobre la evidencia publicada que trata de dar respuesta a las preguntas planteadas.

Investigación clínica en la COVID-19

A principios de marzo de 2020, la emergencia de una patología nueva en forma de pandemia, sin tratamientos eficaces conocidos, y en una situación de colapso sanitario, desembocó en una necesidad urgente de generar evidencia científica. Concretamente, en el ámbito de los EC con medicamentos, ya en las primeras semanas se produjo una verdadera avalancha de nuevos estudios para evaluar potenciales tratamientos para la COVID-19.

La información recogida durante esas primeras semanas de los registros públicos de ensayos clínicos (Registro Español de Estudios Clínicos [REEC], EU Clinical Trials Register y ClinicalTrials.gov) muestra que estos primeros estudios fueron principalmente de promoción no comercial (sociedades científicas, centros sanitarios, investigadores individuales, etc.) y de reposicionamiento terapéutico, buscando la evidencia de eficacia dentro del arsenal terapéutico ya disponible. Los EC de promoción comercial y la investigación clínica con nuevas moléculas y con vacunas se iniciaron algo más tarde.

La bienintencionada voluntad de encontrar evidencias de eficacia terapéutica de forma rápida a menudo se tradujo en estudios de baja calidad y poca potencia estadística, delegándose frecuentemente el trabajo de revisión y la mejora metodológica a unos desbordados comités éticos y agencias reguladoras, encargados de la evaluación de estos estudios en unos plazos de tiempo muy inferiores a los habituales.

Tal como indican Dal-Ré y Mahillo-Fernández², en una revisión de 159 EC, no patrocinados por la industria farmacéutica, que se llevaron a cabo en diferentes países europeos occidentales durante un periodo de 1 año (desde mayo de 2020 hasta mayo de 2021), un 44% de los EC mostraban algún criterio de baja calidad metodológica, como diseño con un solo grupo de tratamiento, reclutamiento previsto inferior a 50 participantes por grupo de tratamiento y no inclusión de grupo comparador con tratamiento estándar.

Por otro lado, es interesante destacar el editorial escrito por London y Kimmelman³ en el que con el comentario «*Crises are no excuse for lowering scientific standards*» critican el argumento propuesto por algunos investigadores de que en situaciones de crisis no siempre es factible ni ética la ejecución de EC controlados y bien diseñados. Esta premisa genera la percepción de que el rigor científico puede obviarse y de que deben hacerse excepciones en los estándares de calidad cuando hay situaciones de emergencia sanitaria. Sin embargo, la realización de ensayos con insuficiente tamaño de muestra, la realización de múltiples estudios con idéntica hipótesis, la ausencia de grupos control y de enmascaramiento, y el uso de variables subrogadas repercuten, todos ellos, en una

disminución de la calidad de la evidencia generada, con las consiguientes consecuencias, ya mencionadas, en forma de publicaciones *preprint* y artículos retractados. En su artículo, London y Kimmelman, ambos autores expertos en bioética, proponen cinco condiciones que debe cumplir la investigación clínica bajo urgencia sanitaria para que tenga un valor tanto generador de información como de relevancia social. La primera condición es la relevancia en el planteamiento. El diseño de múltiples EC con el mismo fármaco, como ha sido el caso de los EC con hidroxiquina, genera una pérdida de recursos en hipótesis clínicas repetitivas y dispersa el reclutamiento de pacientes. En definitiva, es un derroche de recursos generadores de conocimiento biomédico, que, de forma coordinada y centralizada en su justa importancia, generaría evidencia relevante, de calidad y con aplicabilidad clínica. Esta situación ha sido manifestada en nuestro medio por algunos Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), tal como indican Muñoz de Nova et al.⁴, señalando una percepción de solapamiento en los protocolos evaluados por el CEIm con la potencial pérdida de solidez en sus resultados (hasta 26 EC con cloroquina y sus derivados). En este sentido, también se manifiesta un artículo de opinión firmado por diferentes comités españoles, en el que se señalaba la poca o nula coordinación entre centros investigadores, que se tradujo en un gran número de estudios pequeños de un solo centro, con insuficiente potencia estadística para alcanzar resultados concluyentes y en una gran redundancia de estudios⁵. En segundo lugar, London y Kimmelman destacan la importancia de mantener la rigurosidad en el diseño, que permita obtener resultados concluyentes, tanto positivos como negativos. Así, asociado a esta cualidad, los autores destacan un tercer aspecto, que recae en la integridad analítica, de forma que los objetivos y variables queden claramente especificados en el protocolo inicial sin cambios en el momento del análisis de resultados. Hay que destacar que el actual registro prospectivo de EC en bases de datos públicas permite garantizar, al menos en parte, el cumplimiento de este requisito. Como cuarta condición, es esencial la comunicación de resultados de forma rápida, completa y consistente con el protocolo aprobado.

La prepublicación (*preprint*) previa a una revisión por pares favorece la diseminación de resultados positivos, antes que los negativos o no concluyentes, agravando un sesgo de publicación que ya es destacable en situaciones de no urgencia sanitaria. Por último, los autores proponen la necesidad de analizar la viabilidad de los estudios de manera que permitan el reclutamiento de un número de pacientes adecuado en un espacio de tiempo útil para la toma de decisiones con evidencia de calidad. Este aspecto podría considerarse como contradictorio con las otras condiciones en situaciones de emergencia sanitaria, pero se debe buscar el equilibrio para que –como indican los autores– los escasos recursos no sean malgastados y se alejen del valor social que deben tener. En este sentido, se destaca la necesidad de que todos los actores que forman parte de la investigación biomédica (investigadores, promotores, sistemas de salud y agencias reguladoras) se coordinen, cooperen y colaboren para generar un *corpus* de EC que cumplan con todas las condiciones propuestas por estos expertos y focalizar los recursos en llevar a cabo estos EC.

Cabe destacar que, frente a una enfermedad de nueva irrupción, sin ninguna experiencia previa sobre su manejo, la elección de la variable principal de eficacia óptima también es difícil, especialmente en una patología tan heterogénea en sus manifestaciones y evolución clínica. En este sentido, Dodd et al.⁶ realizaron un análisis de diferentes variables de eficacia utilizadas en ensayos clínicos para la COVID-19 en términos de plausibilidad, aplicabilidad, relevancia clínica y potencia estadística.

Impacto de la pandemia en los ensayos clínicos

Ledford⁷, una editorialista de la prestigiosa revista *Nature*, comenta la experiencia dramática de una madre cuyos 2 hijos afectados de condrodisplasia metafisaria de Jansen (una patología minoritaria degenerativa) iban a empezar un nuevo tratamiento farmacológico en investigación a principios del año 2020. Además de las expectativas generadas, la inclusión en el EC había requerido diferentes pruebas diagnósticas cruentas, e incluso la madre había realizado cambios laborales importantes para que sus hijos fueran reclutados en el estudio.

Con la explosión pandémica en marzo de 2020, el EC quedó paralizado, con el correspondiente perjuicio para esta familia, que vio retrasadas sus esperanzas. Esta anécdota no es más que un pequeño ejemplo que ilustra la situación en la que se vieron implicados principalmente los pacientes de patologías crónicas y graves, que mantenían esperanzas en tratamientos en fase de investigación derivados de sus EC y que con el surgimiento de la pandemia por COVID-19 vieron temporalmente mermadas sus expectativas de salud.

El impacto de la pandemia sobre la actividad de investigación en los centros ha sido tan importante que incluso la prensa difundió el tema en el mes de abril de 2020 con titulares como: *La lucha contra el coronavirus frena la investigación de otras enfermedades*⁸. A partir de esta situación, y a lo largo de todo el año 2020, se han publicado algunos estudios en los que se analiza –principalmente mediante encuestas a investigadores y CEIm– el impacto de la pandemia en la investigación clínica no COVID-19, especialmente en EC de oncología. En la tabla 1 se resumen 2 estudios destacables. Como se puede comprobar, ambos constatan una disminución en la actividad investigadora, sobre todo causada por problemas en el reclutamiento y el seguimiento de los pacientes, en el acceso a pruebas diagnósticas y monitorización y en el acceso del paciente a los tratamientos. Entre las herramientas que han ayudado a mantener cierta actividad, los investigadores encuestados destacan la telemedicina, tanto para el seguimiento del paciente como para visitas de monitorización y auditorías. La distribución a domicilio de los medicamentos en investigación también fue una opción que ayudó a mantener la actividad investigadora. Cabe destacar que la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, a través de su grupo de trabajo de Ensayos Clínicos (EECC), realizó una encuesta en el pasado año 2020 para conocer las medidas aplicadas en los servicios de farmacia para facilitar y mantener la actividad de los EC en marcha, tanto COVID-19 como no COVID-19. Habrá que esperar a la publicación de sus resultados para conocer el impacto que ha tenido en nuestro medio concreto y si se ajusta a los resultados obtenidos por otros autores.

Tabla 1

Resumen de los estudios basados en entrevistas más significativos realizados para evaluar el impacto de la COVID-19 en la investigación de otras patologías

Estudio	Diseño	Metodología	Resultados
Waterhouse et al., 2020 ¹² <i>Early impact of COVID-19 on the conduct of oncology clinical trials and long-term opportunities for transformation: findings from an American Society of Clinical Oncology Survey</i>	Transversal. Multicéntrico. Encuesta realizada en marzo de 2020	Realizada por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) mediante SuveryMonkey. Dirigida a 64 investigadores	46 encuestas cumplimentadas. Analizadas 32. Percepción de los encuestados: <ul style="list-style-type: none"> • Percepción en el retraso en el desarrollo de los EC: 59,4% • Retraso en la recogida de muestras: 50% • Cambios en la priorización de determinados EC según las necesidades de los pacientes, la seguridad y la gravedad de la patología, las cargas potenciales para el paciente y el sitio, así como la disponibilidad y la asignación de recursos del programa: 50% • Dificultad del seguimiento de los pacientes, incluso mediante telemedicina: 50% • Dificultad de acceso a otras pruebas diagnósticas: 51,6% • Necesidad de reorganizar el tiempo dedicado a discutir con promotores, CRO y otros, sobre cambios de procedimientos: 51,6% • Telemedicina como herramienta útil para el seguimiento del EC: 90,3% • Telemedicina como herramienta útil para revisión de síntomas en los pacientes: 77,4% • Videoconferencias útiles para el contacto con promotores: 71% • Videoconferencias útiles para el contacto con CRO: 64,5% • Utilidad de la recogida de muestras de laboratorio a distancia: 42,5%
Upadhaya et al., 2020 ¹³ <i>Impact of COVID-19 on oncology clinical trials</i>	Transversal. Multicéntrico. Encuesta realizada entre marzo y abril de 2020	Encuestas a 36 investigadores por parte del Cancer Research Institute e IQVIA. Encuesta realizada en Estados Unidos, Europa y Asia	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en el reclutamiento de pacientes. Solo continuaron reclutando de forma normalizada un 20% en Estados Unidos y un 14% en Europa. Asia hasta un 60% • El 60% de los investigadores informaron que la pandemia tuvo un impacto «moderado» o «alto» en las visitas de los pacientes (retrasadas o canceladas). La mayoría (~80%) indicó que las desviaciones del protocolo causarían consultas no resueltas, como datos de visitas de pacientes incompletos • Un 23% de los encuestados indicaron que el obstáculo principal para continuar con los EC fueron las dificultades en la atención al paciente • Un análisis de los datos de ClinicalTrials.gov indica que más de 200 EC en oncología se suspendieron en marzo y abril de 2020 debido a la COVID-19 • La mayoría de los investigadores mantuvieron contactos con sus comités de ética • Los investigadores consideraron la tecnología mediante telemedicina la herramienta más útil para reducir visitas de monitorización y visitas a los pacientes, además del acceso a la historia clínica electrónica remota para el seguimiento virtual de datos y documentación del estudio • También se utilizaron otras estrategias de respuesta, como el <i>home delivery</i> y evitar los regímenes de tratamiento inmunosupresor

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica; CRO: Contract Research Organization; EC: ensayo clínico.

Aparte de estos estudios, se han publicado otras experiencias y reflexiones en diferentes especialidades médicas en las que la investigación se ha visto afectada por la pandemia. En la publicación de Weinberg et al.⁹, diferentes investigadores sobre la enfermedad de Alzheimer comentan su experiencia de cómo la pandemia ha afectado a sus EC y cómo se han adaptado al nuevo escenario. Plantean dudas coherentes sobre cómo se evaluarán los resultados de los EC que han presentado interrupciones en la administración del tratamiento, visitas de seguimiento atrasadas e incluso pérdidas, o retrasos y también pérdidas en las mediciones de variables asociadas al EC. También plantean dudas sobre los resultados que pueden haberse basado en escalas de evaluación neuropsicológicas diferentes a las planteadas inicialmente, sin su validación correspondiente. A juicio de estos autores, la tecnología ha sido una herramienta destacable, y se ha implantado de una forma mucho más rápida de lo que era de esperar, pero puede haber generado una pérdida de calidad en los objetivos y resultados. En este ámbito de la investigación, en el que se utilizan escalas de valoración neuropsicológicas complejas, los autores dudan de que la evaluación virtual completamente remota sea una opción factible y confiable. Así, puede deducirse que la virtualidad, que aporta ventajas en determinadas patologías, puede ser mucho más compleja de utilizar e interpretar en otras.

Constable et al.¹⁰ comentan su experiencia en la suspensión de los EC y su reinicio tras el control de la pandemia. Debido a que ya habían tenido experiencias de suspensiones temporales previamente, ya habían desarrollado un plan de contingencia que les permitió afrontar la situación pandémica de forma satisfactoria. Subrayan la necesidad de disponer de protocolos de este tipo para futuras situaciones. Finalmente, Lorusso et al.¹¹, investigadores en oncología, muestran una serie de recomendaciones fruto de su experiencia para afrontar la investigación en periodo pandémico, que coinciden en su mayoría con las propuestas de otros investigadores en distintas especialidades médicas, como la telemedicina, las visitas y auditorías remotas y la derivación de pruebas diagnósticas a laboratorios acreditados. Por último, proponen también una negociación centralizada y vinculante entre la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias para el suministro de la medicación

de EC que se realiza en los diferentes centros hospitalarios y la compartición de datos de forma altruista entre investigadores.

Guías publicadas en el nuevo escenario de la investigación clínica

En marzo de 2020, tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la Food and Drug Administration publicaron un conjunto de guías como herramientas de ayuda en investigación clínica durante la pandemia. El propósito de estas guías era, principalmente, registrar las desviaciones potenciales de los protocolos y proporcionar recomendaciones para proteger la seguridad de los pacientes, además de mantener la integridad de los EC. En la tabla 2 se resumen las características más destacables de dichas guías¹⁴⁻¹⁷.

Asimismo, hay que destacar que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) también publicó sus correspondientes recomendaciones, basadas principalmente en las establecidas por la EMA y adaptadas a la legislación de nuestro país¹⁸. La guía de la AEMPS hace hincapié en que todos los actores implicados desarrollen políticas y procedimientos de emergencia para mantener la realización de los EC con su dinámica habitual, considerando todos los procesos: consentimiento informado, visitas de estudio, procedimientos, monitorización de la seguridad, responsabilidad de los medicamentos en investigación, cambios en el personal de investigación y procesos de monitorización, además de proteger frente al virus a todos los participantes del estudio conforme a las normas y leyes impuestas durante la pandemia. Respecto a los envíos a domicilio, la AEMPS aclara que debe hacerse desde el servicio de farmacia de los hospitales siempre que sea posible, adoptando medidas que garanticen la correcta conservación de la medicación durante el traslado y asegurando la comunicación con el paciente que permita la adecuada recepción y administración de la misma.

Hay que destacar que el papel de las agencias reguladoras en la pandemia en el ámbito de la investigación también ha sido criticado por algunos autores. Así, Hasford¹⁹ denuncia que estas agencias han mantenido su enfoque en los detalles burocráticos, reglamentarios y legales con una falta de impulso en lo que se refiere a

la ya mencionada coordinación y estandarización de los EC, que en el caso de la COVID-19 hubiese sido fundamental. También a juicio de este autor, ciertos apartados, como el de seguridad y evaluación de riesgos, están insuficientemente desarrollados. Finalmente, dirige

sus críticas a la multiplicación de guías adaptadas a cada uno de los países miembros, lo cual parece ir en contra de la función de armonización de la EMA y dificulta la coordinación y la estandarización tan necesaria para una investigación clínica de calidad y eficiente¹⁸.

Tabla 2

Resumen de las recomendaciones de la EMA y la FDA para seguir durante la pandemia en los EC activos

Recomendaciones para los EC en desarrollo durante la pandemia

Vigilancia, seguridad y comunicación	<ul style="list-style-type: none"> • Los investigadores deben determinar si existe interés por el paciente de continuar en el EC y con el fármaco del estudio • De acuerdo con los requisitos de consentimiento informado de la investigación, el paciente debe ser informado de cualquier cambio de protocolo que pueda afectar a su participación, ya que se trata de nueva información relevante • Los promotores deben estar en contacto con cada centro de investigación para ofrecer orientación sobre los procedimientos de seguridad que se deben realizar y cualquier medida de vital importancia • Los comités de ética pueden necesitar cambiar las dinámicas de las reuniones presenciales a un formato de teleconferencia
Visitas del estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar la telemedicina para sustituir la visita presencial
Medicación y equipamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede desarrollar un proceso para el envío seguro de los productos de investigación y medicamentos directamente al paciente (<i>home delivery</i>) que cumpla con las aprobaciones propuestas y con las correspondientes leyes locales y estatales • Se deben implementar medidas de contingencia para mantener la fabricación y el suministro de medicamentos en fase de investigación
Procedimientos	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar que algunas evaluaciones de eficacia específicas de los EC se retrasarán o se perderán, y podrían afectar a la integridad del estudio • Prestar especial atención a que los procedimientos especificados en el protocolo que ponen al paciente o al personal de investigación en riesgo de contraer el virus, deben posponerse para una fecha posterior (procedimientos que requieren un contacto respiratorio o facial cercano y/o procedimientos de generación de aerosoles) • Los promotores deben buscar orientación en las autoridades sanitarias (EMA/FDA) cuando se considere que los cambios de protocolo derivados de los puntos anteriores pueden afectar a la finalización del estudio y al correspondiente análisis estadístico
Integridad de datos	<ul style="list-style-type: none"> • Se requiere que los promotores e investigadores documenten y mantengan el registro de todos los datos perdidos y las desviaciones de los protocolos en los archivos regulatorios del estudio • Cualquier desviación y cambio en el protocolo debe informarse al comité ético local o centralizarse tan pronto como sea posible • La documentación debe incluir una descripción de la desviación o datos omitidos, su relación con la COVID-19, la identificación del paciente y cualquier incidencia documentable • El comité ético debe reconocer y tomar una decisión sobre si es seguro para los pacientes que continúen en el ensayo clínico • Los promotores deben proporcionar información adicional en el informe final del estudio clínico a las autoridades sanitarias (EMA/FDA). El informe debería incluir medidas de contingencia que se pusieron en marcha para gestionar la realización del estudio durante la crisis de la COVID-19, un registro de todos los participantes del ensayo afectados por COVID-19, la justificación de los cambios implementados y el impacto de los cambios en los resultados de los datos y la seguridad

EC: ensayo clínico; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration.

Conclusiones

La revisión de la literatura y de los datos disponibles muestra que la investigación de la COVID-19 se ha caracterizado por la puesta en marcha masiva de EC, en muchos casos repetitivos y con un diseño de escasa calidad. Puede extraerse como reflexión para futuras urgencias sanitarias que una rápida y eficiente coordinación de forma centralizada podría generar EC de mayor calidad, evitar duplicidades y, con ello, proporcionar una mejor evidencia. En este sentido, tal como se ha propuesto, tanto los CEIm como las agencias reguladoras pueden desempeñar un papel relevante. Es importante considerar que la baja calidad de estos EC, si se publican e incluyen en metaanálisis, requerirán una profunda interpretación crítica por sus potenciales sesgos. Así, centrándose en el sesgo de publicación y la viabilidad de la investigación propuesta, destaca que la revisión de la situación de los EC aprobados en España para la investigación de tratamientos para la COVID-19, en el momento de la redacción del presente artículo, muestra 189 EC aprobados, 40 de los cuales (21%) no han llegado a iniciarse, y 50 finalizados (26%), de los que solo 6 tienen resultados publicados en el REEC²⁰.

Respecto al impacto en la investigación clínica no COVID-19, los diferentes estudios realizados mediante encuestas muestran una disminución de esta actividad, sobre todo por la dificultad en el reclutamiento y el seguimiento de los pacientes y su acceso a los tratamientos. Rápidamente se han puesto en marcha instrumentos que han permitido cierta continuidad, intentando mantener la seguridad de todos los participantes y el máximo rigor en la ejecución de los protocolos. Las herramientas basadas en la tecnología, como la telemedicina, la virtualidad y el envío de medicación a domicilio, han sido los pilares básicos para esta continuidad, siempre con la necesidad de que el paciente sea debidamente informado y proporcionen el correspondiente consentimiento. Por otro lado, las diferentes agencias reguladoras también han publicado sus propias guías, que, aun con sus limitaciones, generan un marco legal que asegura la labor de los investigadores, promotores y pacientes. Respecto al impacto global en la publicación científica y la evidencia de la investigación clínica, COVID y no COVID, aún no se dispone de datos concretos. Habrá

que esperar y prestar especial atención a la publicación de estudios que muestren cuál ha sido su efecto en la evidencia, si ha disminuido cualitativa y/o cuantitativamente.

Por último, hay que considerar que el beneficio de los pacientes es el objetivo fundamental de los EC y, para ello, es necesaria la continuidad de la investigación clínica en tiempos de pandemia. Como se ha podido comprobar, existen múltiples herramientas para mantener esta actividad y reducir los efectos negativos de la situación en los EC. Sin embargo, es absolutamente necesario que, a partir de la experiencia actual en la COVID-19, se tenga la voluntad de rectificar aquello que no ha sido útil y considerar lo útil para aplicarlo en futuros escenarios pandémicos o de urgencia sanitaria de cualquier índole que puedan presentarse. ■

Bibliografía

1. Juárez JC, Puyal C. Información biomédica en tiempos de pandemia. *Farm Hosp.* 2020; 219: 27-34.
2. Dal-Ré R, Mahillo-Fernández I. Waste in COVID-19 clinical trials conducted in western Europe. *Eur J Intern Med.* 2020; 81: 91-93 [DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.002] [Epub 2020 Jul 7. PMID: 32653152; PMCID: PMC7340035].
3. London AJ, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. *Science.* 2020; 368(6490): 476-477 [DOI: 10.1126/science.abc1731] [Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327600].
4. Muñoz de Nova JL, Ortega-Gómez M, Abad-Santos F. Investigación durante la pandemia por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc).* 2021; 156(1): 39-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.001>
5. Avendaño Solá C, De Pablo I, Rodríguez A, Abad F, Cabrera L, Lobo MA, et al. Recomendaciones de los comités de ética de la investigación sobre la comunicación y colaboración en los proyectos de investigación. Lecciones aprendidas tras la actividad de investigación sobre COVID-19. *ICB Digital.* 2020; 121.
6. Dodd LE, Follman D, Wang J, Koenig F, Korn LL, Schoergenhofer C, et al. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments. *Clin Trials.* 2020; 17(5): 472-482.
7. Ledford H. Coronavirus shuts down trials of drugs for multiple other diseases. *Nature.* 2020; 580(7801): 15-16 [DOI: 10.1038/d41586-020-00889-6] [PMID: 32214240].
8. Segura C. La lucha contra el coronavirus frena la investigación de otras enfermedades [consultado el 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://elpais.com/ciencia/2020-04-06/la-lucha-contra-el-coronavirus-frena-la-investigacion-de-otras-enfermedades.html>
9. Weinberg MS, Patrick RE, Schwab NA, Owoyemi P, May R, McManus AJ, et al. Clinical trials and tribulations in the COVID-19 era. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020; 28(9): 913-920 [DOI: 10.1016/j.jagp.2020.05.016] [Epub 2020 May 19. PMID: 32507686; PMCID: PMC7236727].

10. Constable L, Davidson T, Breeman S, Cotton S, McDonald A, Wileman S, et al. How to deal with a temporary suspension and restarting your trial: our experiences and lessons learnt. *Trials*. 2020; 21(1): 765 [DOI: 10.1186/s13063-020-04705-4] [PMID: 32891161; PMCID: PMC7474317].
11. Lorusso D, Ray-Coquard I, Oaknin A, Banerjee S. Clinical research disruption in the post-COVID-19 era: will the pandemic lead to change? *ESMO Open*. 2020; 5(5): e000924 [DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000924] [PMID: 33051193; PMCID: PMC7554405].
12. Waterhouse DM, Harvey RD, Hurley P, Levit LA, Kim ES, Klepin HD, et al. Early Impact of COVID-19 on the conduct of oncology clinical trials and long-term opportunities for transformation: findings from an American Society of Clinical Oncology Survey. *JCO Oncol Pract*. 2020; 16(7): 417-421 [DOI: 10.1200/OP.20.00275] [Epub 2020 May 12. PMID: 32396491].
13. Upadhaya S, Yu JX, Oliva C, Hooton M, Hodge J, Hubbard-Lucey VM. Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19(6): 376-377 [DOI: 10.1038/d41573-020-00093-1] [PMID: 32424343].
14. EMA. Guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic. Version 4, 04/0272021 [consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf
15. Food and Drug Administration (FDA). FDA guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 public health emergency: guidance for industry, investigators, and institutional review boards. Docket number: FDA-2020-D-1106. March 2020 [actualizado el 16 de abril de 2020] [consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>
16. Pérez T, Pérez RL, Roman J. Conducting clinical research in the era of covid-19. *Am J Med Sci*. 2020; 360(3): 213-215 [DOI: 10.1016/j.amjms.2020.06.011] [Epub 2020 Jun 10. PMID: 32690272; PMCID: PMC7283065].
17. Fleming TR, Labriola D, Wittes J. Conducting clinical research during the COVID-19 pandemic: protecting scientific integrity. *JAMA*. 2020; 324(1): 33-34 [DOI: 10.1001/jama.2020.9286].
18. AEMPS. Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19 [consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/medidas-excepcionales-aplicables-a-los-ensayos-clinicos-para-gestionar-los-problemas-derivados-de-la-emergencia-por-covid-19/>
19. Hasford J. Impact of the COVID-19 pandemic on clinical trials with drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; 19(11): 1.373-1.375 [DOI: 10.1080/14740338.2020.1828861] [PMID: 32970481].
20. Registro Español de Ensayos Clínicos [consultado el 4 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>

