
Informática en los ensayos clínicos: ventajas e inconvenientes de los ensayos descentralizados asistidos por ordenador

L. Fernández Arregui^a y M. Martín Cortés^b

Departamento Médico de ZENECA FARMA. Madrid.

Introducción

A principios de los setenta las aplicaciones informáticas estaban ampliamente extendidas y aceptadas en un gran número de negocios y servicios tales como contabilidad, producción, manufacturación, ingenierías, etc. Sin embargo, aunque también estaban disponibles para la investigación farmacéutica, su uso era muy limitado. Tal y como comenta Lionel esto podía deberse a la desconfianza con la que los responsables de la investigación veían estas aplicaciones en parte causada por la no existencia de un lenguaje común o al menos adecuado al negocio de la investigación farmacéutica. Tanto los programadores como sus comerciales aprendieron rápido la lección y hacia 1979 empezaron a surgir pequeñas compañías que podían entender ambos lenguajes empezando a adaptar la programación informática a las necesidades de esta industria multimillonaria. Como consecuencia aparecieron programas informáticos, fáciles de usar, especialmente diseñados para recoger los datos de la investigación.

Hoy día la tecnología de los ordenadores es insustituible en la elaboración de bases de datos, manejo de datos, análisis intermedios y tratamiento estadístico de datos. Está tan extendida y aceptada que algunos autores, como Reilly, comentan que el desarrollo de un nuevo fármaco es simplemente un gran proyecto de procesamiento de datos, todo se limita a recoger, procesar y entregar información.

El crecimiento de las aplicaciones informáticas viene respaldado por el aumento en el número de ensayos clínicos que se realizan, así como la tendencia hacia estudios multicéntricos internacionales para reducir los períodos de selección, repartir los riesgos entre los distintos países y a la necesidad de conseguir muestras

cada vez mayores de pacientes. Estos estudios multicéntricos requieren una mayor administración y soporte logístico para manejar todos los datos y homogeneizar al máximo la información proveniente de múltiples centros. Como consecuencia los métodos de trabajo convencionales se van sustituyendo por las nuevas tecnologías.

Sin embargo, este desarrollo vertiginoso de las aplicaciones informáticas en la investigación farmacéutica ha tenido una distribución desigual; el incremento en la utilización de ordenadores en el centro de investigación (hospital) no ha experimentado un auge ni tan siquiera parecido al de la utilización de aplicaciones informáticas en las sedes farmacéuticas. Este hecho resulta sorprendente por dos razones: 1) porque el éxito de un ensayo clínico depende principalmente de la calidad de los datos recogidos, y 2) por la necesidad primordial de todas las compañías farmacéuticas de acortar los tiempos de desarrollo de sus nuevos productos para una rápida comercialización y así amortizar los gastos generados en la investigación.

Dicho de otra manera: es más importante dirigir los esfuerzos en producir datos de calidad listos para análisis, sin errores, que consolidar los datos en un análisis que es lo que se hace tradicionalmente: los cuadernos de recogida de datos se pasan al estadístico que los introduce en la base de datos, se detectan errores e inconsistencias que obligan a pulir y corregir la base de datos a través de ciertos procedimientos de trabajo y se trabaja de esta manera hasta consolidar los datos en un análisis. La utilización de ordenadores por el investigador en el centro de recogida de datos repercute claramente en estos dos puntos.

El presente trabajo pretende analizar las ventajas e inconvenientes de la entrada de datos

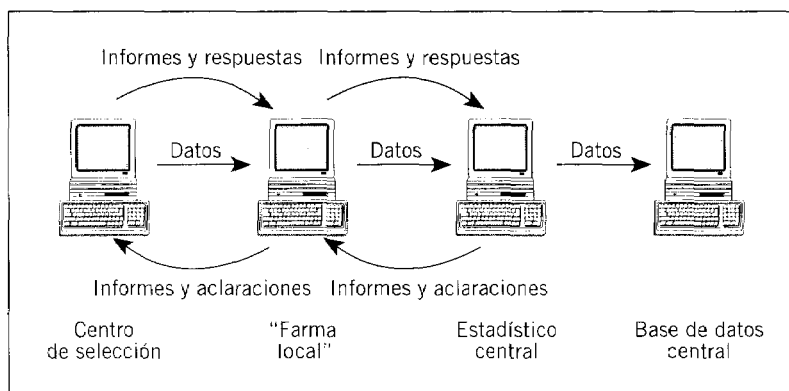


Fig. 1. Flujo de información en ensayo asistido por Remote Study Monitoring de Onsite Systems.

a distancia, también llamados estudios descentralizados, y valorarlas frente a los tradicionales cuadernos de recogida de datos.

Características de un sistema informatizado de monitorización

La información de este trabajo se ha obtenido de la bibliografía detallada en la lista de referencias y de la experiencia obtenida de un ensayo multicéntrico utilizando ordenadores en los distintos centros de selección en el que llevamos participando más de 3 años.

Se trata de un ensayo aleatorizado, actualmente abierto, en el que participan 108 centros de 12 países diferentes en el área oncológica. España participa con 6 centros, cuatro de los cuales continúan generando datos.

Para la realización de este estudio se contrataron los servicios de *Onsite Systems* para poder utilizar su programa de RSM (*Remote Study Monitoring*) adaptado a nuestro protocolo. *Onsite Systems* se encargó de la colocación e instalación de PC y módems en los centros de investigación, así como del entrenamiento de los investigadores y personal de ZENECA involucrados. En la red de información hay 4 puntos claves: centro de selección (hospital), «farma local» (departamento médico de cada país), estadístico central y sede central (en este caso se trataba de ZENECA Pharmaceuticals, R.U.) El flujo de información se resume en la figura 1.

Conexiones automáticas semanales actualizan el ordenador de la «farma local» recibiendo los nuevos datos introducidos por los investigadores. En la «farma local» se revisa la información recibida. Si hubiera algún error se le comunica al investigador mediante un siste-

ma de informes incluido en el programa. Una vez dada por buena la información se «congelan» a un primer nivel de bloqueo para impedir modificaciones posteriores de la información revisada. Tras verificar con la historia clínica del paciente los datos recibidos se congelan nuevamente las visitas revisadas a un segundo nivel de bloqueo.

De igual manera, el ordenador del estadístico se va actualizando recibiendo desde los ordenadores de las distintas «farmas locales» todas aquellas visitas bloqueadas al nivel 2. El estadístico realiza una segunda validación de los datos, y si no se detectan errores informa a las distintas «farmas locales» para que congelen las visitas revisadas al último nivel de bloqueo. Las visitas bloqueadas al nivel 3 únicamente pueden ser desbloqueadas por el estadístico de la sede central. Una vez que los datos están limpios se pasan al ordenador central (fig. 2).

Ventajas de los estudios descentralizados

Los estudios descentralizados como el descrito anteriormente pueden repercutir favorablemente en cinco aspectos: 1) reducción de tiempos en completar la base de datos; 2) mejorar la calidad de la monitorización; 3) mejoran la calidad de los datos; 4) posibilidad de análisis intermedios, y 5) facilitan la planificación del estudio.

Reducción de tiempos en completar la base de datos

Dentro de los estándares de calidad que tiene cada compañía y de los estrictos controles éticos marcados por la legislación vigente en en-

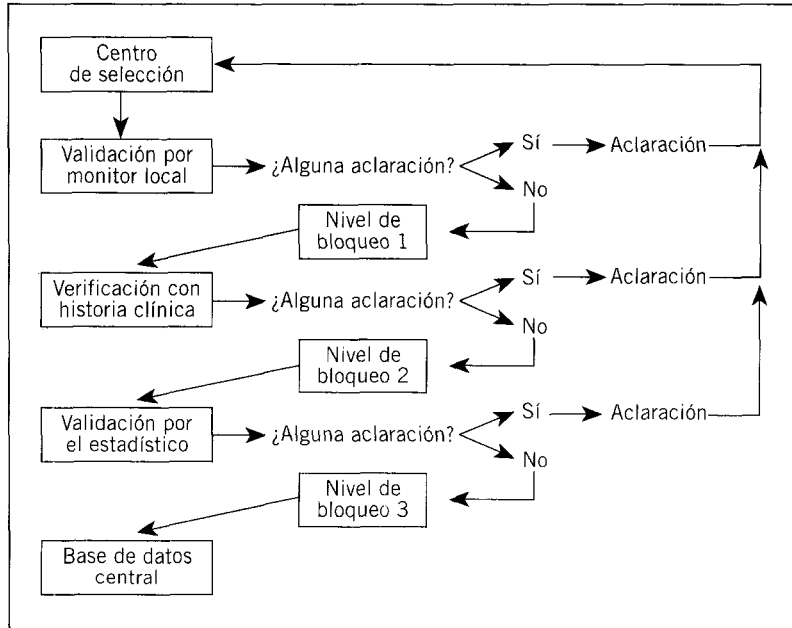


Fig. 2. Esquema de método de trabajo en ensayo asistido por Remote Study Monitoring de Onsite Systems.

sayos clínicos, existe en todas las compañías farmacéuticas una necesidad imperiosa de reducir los tiempos de investigación de sus nuevas moléculas para acelerar así el lanzamiento al mercado de sus nuevos productos con el fin de recuperar y rentabilizar al máximo la inversión multimillonaria que el desarrollo de un nuevo fármaco supone.

Esta necesidad ha hecho que se cuantifiquen los tiempos parciales necesarios en cada una de las múltiples etapas que se deben realizar para presentar un nuevo fármaco/indicación en registro. De esta manera sabemos que los sistemas tradicionales de cuadernos de recogida de datos requieren aproximadamente entre 10 y 12 semanas en completar la base central de datos, sin errores, desde que se recoge el último dato de un determinado paciente. En nuestro estudio este tiempo fue de 2,5 semanas, es decir, se ganaron entre 7,5 y 9,5 semanas. El ahorro de tiempo puede ser mayor en estudios con menos centros involucrados; así, Linoel cita un ejemplo en el que la base de datos se cerró 24 h después de la inclusión del último dato.

Este ahorro de tiempo se consigue gracias a:

La rapidez de la transmisión electrónica de datos. Esta rapidez permite también acelerar el tiempo de corrección de errores, lo que influye

claramente en la calidad de los datos ya que la visita del paciente está más reciente por lo que el investigador puede resolver las aclaraciones mejor y más rápido.

Los datos se introducen sólo una vez. En los sistemas tradicionales se introducen dos veces, una por el investigador al completar el cuaderno de recogida de datos y otra por el estadístico al transcribir el texto en la base de datos (además es frecuente realizar una doble entrada de datos para reducir errores). El proceso se resume en la figura 3.

Las visitas de monitorización no pueden adaptarse a cada visita del paciente. Siempre hay un retraso desde que se produce la visita hasta que los datos pueden ser validados por el monitor. En los sistemas descentralizados el retraso es menor porque la validación se hace en la oficina generalmente el mismo día en que el investigador completa las pantallas de ordenador correspondientes.

Los ensayos asistidos por ordenador requieren menos correcciones. Por un lado, existen una serie de chequeos automáticos que avisan al investigador de posibles inconsistencias u omisiones. Además, todas las entradas son legibles. De esta manera, disminuye el número de errores y el retraso que la aclaración de los mismos supone.

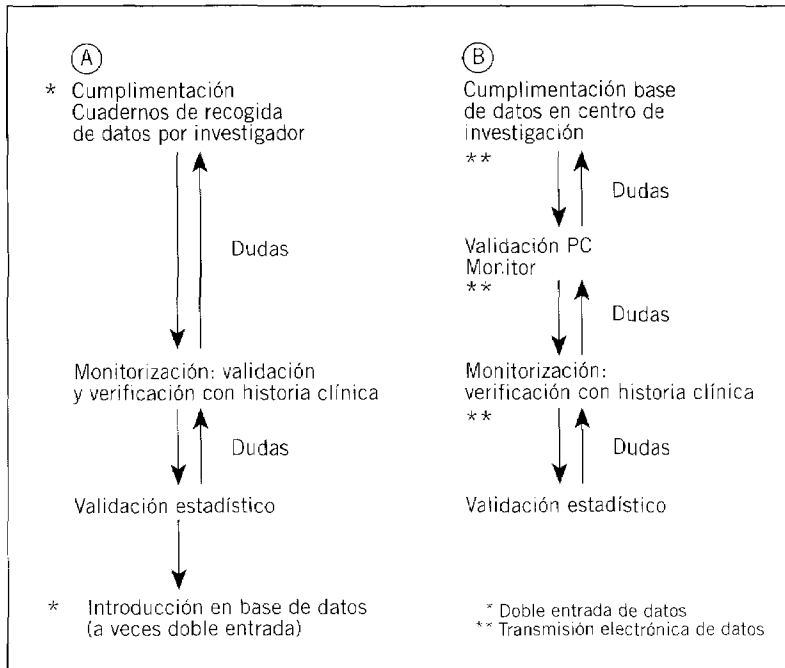


Fig. 3. Esquema básico de flujo de información: A: ensayo tradicional, y B: ensayo asistido por Remote Study Monitoring de Onsite Systems.

Los pacientes no elegibles se detectan más rápidamente.

Se descentraliza el proceso de introducción de datos. De esta forma se evitan los «atacos» que con frecuencia se producen en la sede central al coincidir el cierre de más de un ensayo.

Mejorar la calidad de la monitorización

La validación de datos se hace en la «farma local» sin presión de tiempo y con todo el material de validación disponible (guías de validación, diccionarios, otros monitores para consultar dudas e incluso posibilidad de discutir ciertos aspectos con la central). Como consecuencia fundamental se disminuye el tiempo de monitorización en el hospital, aumenta la calidad de la validación (que contribuye a reducir el número de errores) y permite dedicar más tiempo a otros aspectos logísticos del ensayo (selección, seguimiento de reacciones adversas, contabilidad de medicación, etc.).

El sistema informático, además, proporciona una serie de herramientas que facilitan la monitorización. Por ejemplo, el sistema de RSM utilizado por nosotros proporciona calendario de fechas, resalta datos incluidos a partir de la última

revisión, permite «etiquetar» las pantallas que requieren modificaciones, etc.

Mejora la calidad de los datos

Los dos puntos anteriores influyen en que los datos finales sean de mayor calidad. La rapidez con la que se pueden realizar las validaciones hace que las correcciones se hagan cuando la visita del paciente y la inclusión de datos están más recientes en la mente del investigador. Las aclaraciones se resuelven mejor y más rápido.

Los chequeos automáticos incorporados en el sistema también aumentan la calidad de los datos al evitar que determinados errores o inconsistencias pasen desapercibidos.

Además, las validaciones realizadas por el monitor son más profundas, tal y como se ha explicado en la ventaja anterior, lo que incide directamente en la calidad de los datos.

Posibilidad de análisis intermedios

Puesto que la base de datos se va consolidando rápidamente es posible realizar prácticamente cualquier análisis intermedio que queramos. Se pueden sacar listados de reacciones

adversas, de pacientes con determinado medicamento concomitante, de pacientes que hayan progresado, etc.

Los informes más interesantes pueden prefijarse de antemano e incorporarse como opción para utilizar en cualquiera de los ordenadores de la red.

Otra posibilidad es la de realizar cierres intermedios para poder valorar si con los datos recogidos hasta una determinada fecha se puede cerrar el estudio. Se optimiza así el número de visitas requeridas para demostrar los objetivos fijados en el protocolo, calculadas siempre de forma teórica. Los cierres intermedios pueden ser de gran utilidad en áreas como oncología o cardiovascular donde puede ser interesante valorar supervivencias a distintos tiempos, por ejemplo a 5 y 10 años.

Facilita la planificación del estudio

La información sobre la marcha del estudio es también mucho más rápida y precisa. Esto facilita la planificación de recursos (p. ej., visitas de monitorización o envío de medicación), que a la larga contribuyen a mejorar la calidad del estudio.

Inconvenientes y posibles soluciones de los estudios descentralizados

Podemos citar las siguientes desventajas:

Se requiere más tiempo de planificación para iniciar el estudio en cada centro

Esto se debe fundamentalmente a que es necesario solicitar e instalar una línea telefónica en cada centro. Generalmente los hospitales no ponen ningún inconveniente a esta instalación. En nuestra experiencia sólo en uno de los 6 centros en que se solicitó no pudo instalarse la línea telefónica para el módem. Esto nos obligó a solicitar al investigador que copiara en un disquete las nuevas visitas que iba realizando, disquete que luego nos remitía por correo para poder así actualizar el ordenador de la «farma local». Además, teniendo en cuenta que los comités éticos de investigación científica tardan aproximadamente 4 semanas en aprobar un estudio y que el Ministerio de Sanidad y Consumo requiere unas 8 semanas, una vez seleccionado el centro y aceptado el protocolo por el investigador disponemos de 12 semanas para la instalación de esta línea.

A la hora de iniciar el estudio se debe tener en cuenta que se requiere un tiempo adicional

para el entrenamiento del investigador o colaborador que se vaya a encargar de la introducción de datos en el ordenador. Este entrenamiento corrió a cargo de personal de *Onsite-Systems* y se completó en aproximadamente 3 h.

En estudios internacionales, todas las entradas deben hacerse en inglés

Esto implica que el investigador necesita probablemente un mejor nivel de inglés que en un ensayo convencional aunque, puesto que los datos van a ser validados por el monitor y por el estadístico, tampoco supone un mayor problema. En nuestro estudio, además, con la idea de reducir al máximo este posible inconveniente, entregamos a cada investigador un diccionario médico en inglés y un ejemplar del British National Formulary.

Mayor inversión económica inicial

Otro posible inconveniente es que los ensayos descentralizados requieren una mayor inversión económica inicial con un hipotético riesgo de perder parte de este dinero si se produjera una cancelación anticipada del ensayo.

Riesgo de averías

Hay que tener también en cuenta que el material utilizado (ordenadores y módem, fundamentalmente) puede sufrir averías. El riesgo de daño a estos equipos aumenta al prolongarse el estudio.

Factor humano

Por último, cabe señalar que no todos los investigadores están familiarizados con la tecnología informática, por lo que puede existir algún rechazo o miedo a participar. A este respecto nuestra central realizó una encuesta entre los investigadores participantes en el estudio en la que, como se expone en la tabla I, únicamente un 15% de los encuestados manifestaron estar de alguna manera descontentos con el sistema.

Aspectos económicos

Resulta difícil estimar hasta qué punto los ensayos asistidos por ordenador son más o menos caros que los tradicionales. En primer lugar, porque es difícil encontrar 2 ensayos, cada uno realizado de una forma, lo suficientemen-

TABLA I
ACEPTACIÓN DEL ENSAYO
DESCENTRALIZADO ASISTIDO
POR ORDENADOR

<i>Actitud</i>	<i>Porcentaje</i>
Muy a favor	46
A favor	27
Indiferente	11
Descontento	15

Valoración general entre los 108 investigadores del estudio multicéntrico europeo. Cada investigador introducía los datos *directamente en el ordenador* sobre la utilización de esta metodología descentralizada asistida por ordenador.

te iguales como para poder compararlos. En segundo lugar, porque la conveniencia o no, sobre todo en términos de rentabilidad, de una modalidad frente a la otra no puede hacerse de forma generalizada. Es necesario estudiar, para cada caso, la metodología más conveniente.

En la bibliografía que hemos manejado únicamente dos autores hacen referencia a las diferencias económicas: Lionel habla de una reducción de gastos del 23% en los ensayos asistidos por ordenador frente a los tradicionales. Saltzman, aunque sin llegar a dar valores concretos, también apoya la rentabilidad económica de los ensayos asistidos por ordenador.

Nuestros compañeros de ZENECA en Bélgica nos han facilitado la comparación económica de un ensayo clínico utilizando QUEST frente a otro similar, realizado en el mismo país, con la misma molécula y con un número bastante similar de preguntas realizado con los convencionales cuadernos de recogida de datos (datos internos de la compañía no publicados). Según el autor de esta información, Van Hedent, el ensayo realizado con QUEST resultó un 13,3% más económico. El total de gastos comparativos estimado en el ensayo realizado con QUEST fue de 132.500 dólares (17.225.000 ptas.). Los gastos se repartieron de la siguiente manera: 75.000 dólares (9.750.000 ptas.) derechos de uso de QUEST; 7.500 dólares (975.000 ptas.) instalación de PC y módem en 28 centros; 7.000 dólares (910.000 ptas.) suscripción anual a MEDICINET para los 28 centros; 27.000 dólares (3.510.000 ptas.) alquiler de 30 PC y módem (28 para los hospitales, 2 para los monitores), y 16.000 dólares (2.080.000 ptas.) en concepto de 320 h de trabajo empleadas por el personal de ZENECA al inicio del ensayo adaptando los cuadernos de recogida de datos en pantallas electrónicas de

QUEST (la hora de trabajo de este personal se calculó en 50 dólares).

Esto supone un gasto por centro de 4.732 dólares (615.160 ptas.) y de 401,5 dólares por paciente (52.195 ptas.), teniendo en cuenta que el número de pacientes fijado para este estudio era de 330.

El total de gastos comparativos en el otro ensayo fue de 56.060 dólares (7.287.800 ptas.). Los gastos aplicables a esta comparación provenían principalmente de las horas empleadas por el estadístico de la compañía en introducir los datos y correcciones en la base de datos. Los datos fueron introducidos por una sola persona que empleó 1.868,67 h. El precio por horas de este trabajador es de aproximadamente 30 dólares.

Teniendo en cuenta que en este estudio se seleccionaron 121 pacientes, el gasto por paciente equivale a 463 dólares (60.190 ptas.), por lo que este estudio con 330 pacientes hubiera costado 152.790 dólares (19.862.700 ptas.).

La rentabilidad económica de los estudios asistidos por ordenador aumenta, por tanto, al aumentar el número de pacientes y la cantidad de datos a recoger, ya que ello incrementaría el número de horas de trabajo del estadístico en perjuicio de los estudios convencionales.

A estas valoraciones económicas habría que añadir un segundo factor, mucho más difícil de cuantificar, pero con una repercusión mayor que los aspectos que acabamos de mencionar. Se debe tener en cuenta que, lo que sí parece claro, es que la realización de ensayos con ordenador reduce el tiempo necesario para elaborar la base de datos en, como mínimo, 7 semanas. De igual manera, es lógico pensar que cuanto antes se presenten los datos en registro antes podrá obtenerse la aprobación de la indicación estudiada, por lo que el producto podría lanzarse antes al mercado. Aunque un mes y medio pueda parecer un período de tiempo insignificante teniendo en cuenta que a la compañía probablemente le queden por delante del orden de 12 años de exclusividad de la molécula, lo que desde luego no es despreciable es la facturación de un producto en mes y medio máxime si se acumula el total de facturación a nivel internacional.

Conclusiones

Teniendo en cuenta las ventajas e inconvenientes descritos en este artículo podríamos establecer 4 criterios para determinar cuándo pue-

de ser beneficioso realizar un ensayo clínico con ordenadores en el centro de investigación:

1. Estudios críticos para apoyar la aprobación en registro de un nuevo fármaco. Cuando un nuevo producto se presenta a registro la solicitud viene apoyada por varios ensayos clínicos. La realización de un único ensayo entre los presentados con esta nueva tecnología probablemente no suponga un ahorro de tiempo significativo. A lo que habría que tender es a estandarizar estas nuevas tecnologías en todas aquellas fases de investigación (fases I, II y III), en las que pueda aplicarse, para que de esta manera el ahorro de tiempo sí sea significativo.

2. Estudios en los que se prevea incluir un alto número de pacientes por centro.

3. Estudios en los que haya que recoger una gran cantidad de información.

4. Estudios multicéntricos.

Los ensayos tipo, por tanto, serían aquellos en fase IIIa.

De igual manera, podríamos establecer cuatro supuestos en los que la utilización de este tipo de tecnologías pueda resultar más dudosa o menos beneficiosa.

1. Ensayos en fase IIIb o IV, salvo que se busque la aprobación de una nueva indicación. Es decir, básicamente los ensayos poscomercialización.

2. Estudios con un bajo número de pacientes.

3. Estudios sencillos en los que se deba recoger poca información.

4. Estudios de larga duración, ya que, tal y como se ha comentado en el apartado de «Inconvenientes», el número de averías en los equipos aumenta.

Como conclusión, en nuestra opinión, en determinados estudios los ensayos descentralizados son más beneficiosos que los realizados con los cuadernos de recogida de datos convencionales, y las ventajas de este tipo de estudios superan los posibles inconvenientes pero es muy importante valorar de forma individual, por estudio, la conveniencia o no de una metodología descentralizada.

La introducción de datos directamente por el investigador reduce el tiempo empleado para completar la base de datos gracias fundamentalmente a la mayor rapidez de las transmisiones y a la reducción de errores, mejora la calidad de los datos y de las monitorizaciones, permite la posibilidad de análisis intermedios y facilita la planificación del estudio.

En estudios con un alto número de pacientes y de datos, los estudios descentralizados pueden resultar más económicos. Si el estudio,

además, va a tener un alto peso en el apoyo de la aprobación del nuevo fármaco tras su presentación en registro, entonces, la rentabilidad puede aumentar al permitir acortar el tiempo de lanzamiento comercial de este producto.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Cummings SW. Distributed databases for clinical data processing. *Drug Inf J* 1993; 27: 949-956.
- Chilvers CED, Fayers PM, Freedman LS, Greenwood RM, Machin D, Palmer N et al. Improving the quality of data in randomized clinical trials: the compact computer package. *Stat Med* 1988; 7: 1.165-1.170.
- Gillum TL, George RH, Leitmeyer JE. An autoencoder for clinical and regulatory data processing. *Drug Inf J* 1995; 29: 107-113.
- Jekel L, Barrett C, Gittleman D. PC data management for PMAs: one company's experience. *Appl Clin Trial* 1993; 2: 24-26.
- Korteweg M, Meyer P. Total quality management in clinical trials. *Appl Clin Trial* 1994; 3: 80-85.
- Lejeune P. Software in the management of clinical trials. En: Ruiz Ferrán J, Lahuerta Dal Ré J, Lardinnois R, editores. *Communication in pharmaceutical medicine: a challenge for 1992*. Barcelona: Prous Science Publishers, 1990; 303-308.
- Lionel DE. Multinational experience using remote data entry in clinical studies. *Drug Inf J* 1990; 24: 629-633.
- Reilly PA. Data management in a medical department. En: Ruiz Ferrán J, Lahuerta Dal Ré J, Lardinnois R, editores. *Communication in Pharmaceutical medicine: a challenge for 1992*. Barcelona: Prous Science Publishers, 1990; 299-302.
- Saltzman AM. MIS system for worldwide acquisition of remote clinical information. *Drug Inf J* 1987; 21: 335-352.
- Severe JB, Schooler NR, Lee JH, Haas G, Mueser KT, Rosen P et al. Ensuring data quality in a multicenter clinical trial: remote site data entry, central coordination and feedback. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 488-490.
- Spiilker B, Crusan C, Pool J, Russell C, Fram D. New software technology for visualizing clinical trial data. *Drug News Perspect* 1992; 5: 298-305.
- Stokes TE. Clinical data management and remote data entry. *Drug Inf J* 1987; 21: 361-366.
- Tattersall AB, Ellis R. The use of a hand-held computer to record clinical trial data in general practice: a pilot study. *J Int Med Res* 1989; 17: 185-189.
- Van Bruwaene B, Dekeyser L, Stevens M. Integrated study automation: Computerization at the site of investigation. *Appl Clin Trial* 1993; 2: 26-33.
- Van Manen RP, Houthoff E. A central database with distributed off-line data entry and correction: the best of both worlds? *Drug Inf J* 1993; 27: 957-962.
- Young RA. A remote data entry system for international clinical trials. *Drug Inf J* 1986; 20: 271-274.

DISCUSIÓN

- P. OLIVELLA: Me gustaría saber si el pago al centro se incrementa por utilizar este sistema de *remote-monitoring* y, en segundo lugar, cómo se realizan las correcciones por parte del investigador cuando aparece un error en los datos.
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: No se pagó más al investigador dado que éste utiliza el mismo tiempo, o incluso menor, una vez se ha familiarizado con la introducción de los datos al ordenador. Sobre las correcciones me gustaría comentar que existen varios niveles de validación de los datos. El primero consiste en la detección de errores por parte del monitor, que transmite al centro por ordenador, fax o correo, un informe donde se especifican los cambios necesarios que el investigador debe corregir. A continuación, el monitor comprueba que las correcciones han sido convenientemente efectuadas, para pasar al segundo nivel de validación basado en la verificación con la historia clínica, antes de que los datos se transfieran al responsable del análisis estadístico.
- F. GARCÍA ALONSO: Ha dicho usted que este método facilita el análisis intermedio. Sin embargo, si el estadístico va recibiendo los datos según se introducen, existe un elevado riesgo de realizar tantos análisis intermedios como se crea conveniente. ¿Cómo se soluciona este problema? ¿Se prevé en el programa un ajuste del error alfa?
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: Lo desconozco.
- M.A. BELMONTE: Según mi experiencia en varios ensayos clínicos como investigador, en el proceso de recogida de datos se distinguirían dos fases. La primera consiste en la obtención de los datos durante el reconocimiento del paciente y la posterior transcripción en un cuaderno, para en segundo lugar proceder a su introducción en el ordenador. Me resulta difícil imaginar la manera de eliminar el cuaderno, borrador o algo parecido, e introducir directamente los datos, a menos que se disponga del ordenador en la misma consulta.
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: Se insiste a los investigadores en que el cuaderno sea la propia historia clínica, es decir, todo lo que se vaya a introducir en el ordenador tiene que estar en la historia clínica.
- M.A. BELMONTE: Pero dicho proceso de recogida de información tiene que estar perfectamente protocolizado, con unos formularios que sirvan de modelo para saber lo que se debe recoger en cada momento. Y en cualquier caso, ¿existe siempre una transcripción de datos?
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: A modo orientativo, se facilitan a los investigadores unas hojas modelo con las distintas pantallas para que las consulten en el momento de introducir los datos en la historia clínica. En realidad no se trata exactamente de una transcripción dado que no hay cuaderno de recogida de datos. Se recogen los datos en la historia clínica, con la precaución de que cualquier información que vaya a registrarse en las pantallas conste en dicha historia, para poderse así corroborar en caso de auditoría.
- M.A. BELMONTE: ¿Existe alguna supervisión por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios u otra institución para asegurar que los datos entregados por el investigador han sido correctamente empleados en el análisis que realizan las empresas farmacéuticas?
- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: Cualquier ensayo clínico es susceptible de ser auditado, sea por la propia compañía, por las autoridades sanitarias de nuestro país, o incluso por la FDA, si se trata de un producto a registrar en los EE.UU. Adicionalmente, ZENCA PHARMA imprime duplicados de los datos para el investigador, una vez han sido validados y verificados, a fin de que éste pueda revisarlos y firmarlos. Esta copia queda en el centro y otra vuelve a los archivos de nuestra empresa. Aunque nunca puede tenerse la certeza absoluta de la inexistencia de manipulación estadística, a una compañía farmacéutica no le interesa comercializar un fármaco que 3 años después haya de ser retirado del mercado. En este sentido, resulta mucho más rentable detener el desarrollo de cualquier medicamento en fases más tempranas.
- G. PÉREZ ALBARRACÍN: En primer lugar, al igual que ha manifestado Belmonte, considero que es bastante difícil que el soporte informático acabe sustituyendo al soporte impreso. Sobre el comentario que usted ha hecho de que este método es aplicable y válido principalmente en los estudios con abundante número de datos, ¿hasta qué punto pueden validar tal volumen de datos con la información que se consigna en las historias clínicas? En segundo lugar, usted ha comentado que se producía una única entrada de datos sobre la que se establecen las validaciones, sean de rango o de coherencia interna. En mi opinión, si este-

des no realizan una doble entrada de datos nunca podrán detectar otro tipo de errores que se hayan podido producir durante dicho proceso de introducción.

- L. FERNÁNDEZ ARREGUI: El riesgo de cometer errores siempre puede producirse, incluso cuando se emplean cuadernos de recogida de datos. En cuanto a la primera pregunta, sí que se pueden validar, puesto que no me refería a controles clínicos complejos, salvo la primera visita, sino más bien a que se practica gran número de controles de seguimiento en función de la progresión de la enfermedad. Aunque a la larga se trata de muchos datos por la gran cantidad de visitas, lo que es la validación en sí puede considerarse relativamente fácil, entendiéndolo como tal, primero verificar que no existan incongruencias y luego comprobar que dichos datos se encuentran en la historia clínica.
- J. GÉRVAS: En mi opinión y aunque la gente piense lo contrario, dentro de muy poco la creencia de que el inglés se impone va a desaparecer, dado que probablemente sucederá exactamente lo contrario. Las nuevas tecno-

logías permitirán que el usuario escriba los datos en su lengua y, en todo caso, el ordenador los procese en inglés. En segundo lugar, me gustaría comentar que, en general, todo lo que se ha presentado aquí puede simplificarse mucho más de lo que parece. No se debe disponer forzosamente de una habitación con un ordenador, puesto que existen muchísimos ordenadores de campo mediante los que registrar directamente los datos en lugar de en la historia clínica. Y, además, puede ser flexible, es decir, también se puede emplear el lápiz, mediante el cual se seleccionan las diferentes opciones que posteriormente serán leídas de una forma automatizada. Por lo tanto, las nuevas tecnologías nos van a permitir muchísima flexibilidad respecto al idioma, la forma de registro, etc. En referencia al último y acertado comentario de Belmonte, está publicada la recomendación en el *British Medical Journal* o en el *British Journal of General Practice* de solicitar los estudios con diseño en triple ciego, es decir, que sea una agencia independiente del que recoge o procesa los datos, quien los analice.