

4.1

El investigador principal del ensayo clínico

Reflexiones de un investigador principal: análisis DAFO

JUAN GARCÍA PUIG
ROSA TORRES JIMÉNEZ
CAROLINA VELASCO GARCÍA

SUMARIO

| | |
|--|-----|
| 1. Introducción | 96 |
| 2. Fortalezas | 96 |
| 2.1. Historial del investigador principal | 96 |
| 2.2. Cuestionario de viabilidad (<i>feasibility</i>) | 96 |
| 2.3. Interés científico del ensayo clínico | 98 |
| 2.4. Compromiso con el promotor del ensayo clínico | 98 |
| 3. Debilidades | 99 |
| 3.1. Estudios competitivos | 99 |
| 3.2. Recursos e infraestructuras deficientes | 100 |
| 3.3. Colaboración con empresas de investigación clínica | 100 |
| 4. Amenazas | 101 |
| 4.1. Competencia externa (e interna) | 101 |
| 4.2. Carga laboral | 103 |
| 5. Oportunidades | 104 |
| 5.1. Desarrollo de nuevos conocimientos y tratamientos | 104 |
| 5.2. Obtención de recursos económicos | 104 |
| 5.3. Ahorro para el sistema sanitario | 105 |
| 5.4. Mejor control de la enfermedad y de la relación médico-paciente | 105 |
| 5.5. Promoción de la actividad investigadora | 107 |
| Referencias | 108 |

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. España dispone de una red de equipos y centros de investigación clínica de la máxima capacitación y prestigio.
2. Un historial investigador es un elemento necesario para colaborar en la realización de ensayos clínicos.
3. Existe una relación directa entre el interés científico de un ensayo clínico y la motivación del equipo de investigación.
4. Colaborar en ensayos clínicos requiere una organización adecuada que no debe interferir, sino ser complementaria a la actividad asistencial.
5. La actividad de las organizaciones de investigación por contrato no ayuda a la transferencia de conocimientos entre los investigadores y el promotor durante la realización de ensayos clínicos.
6. La actividad investigadora relacionada con ensayos clínicos suele ser competitiva entre diferentes grupos de investigación.
7. Colaborar en la investigación clínica es una gran oportunidad para contribuir al conocimiento biomédico.
8. La colaboración en ensayos clínicos suele conllevar una contraprestación económica que debe ser gestionada con la máxima transparencia.
9. Los ensayos clínicos conllevan algún tipo de intervención que es aportada por el promotor. La investigación y la aportación del promotor puede suponer un ahorro considerable para el sistema sanitario.
10. La participación en una investigación clínica se asocia a un mejor control de la enfermedad de base y favorece la relación médico-enfermo.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años (1993-2013) la Unidad Metabólico-Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario la Paz, Madrid, ha colaborado en más de 135 ensayos clínicos. Uno de nosotros ha sido investigador principal de todos ellos y coordinador nacional e internacional de varios ensayos clínicos. Los resultados de algunos de estos ensayos clínicos han sido publicados en revistas del máximo prestigio.¹⁻¹⁵ Estos hechos nos permiten formular unas *reflexiones* acerca del papel del investigador principal en los ensayos clínicos. Para estructurarlas hemos efectuado un análisis de las fortalezas, debilidades, amenazas y oportunidades (análisis DAFO) que supone la participación de un investigador principal en ensayos clínicos (tabla 1).

2. FORTALEZAS

Se definen como las características propias (internas) del investigador principal que favorecen la realización de un ensayo clínico (tabla 1). Hemos identificado cuatro elementos que pueden ayudar a que la investigación se desarrolle conforme a lo planeado.

2.1. *Historial del investigador principal*

Cuando un promotor se dirige a un investigador principal para recabar su colaboración en un ensayo clínico, lo suele hacer guiado por alguna experiencia previa, por un análisis de la literatura, o por recomendación de un tercero. A finales del siglo XX, en la década de

los 80, la experiencia en la realización de ensayos clínicos en España era limitada. Los primeros ensayos clínicos se ofrecieron a grupos con alguna trayectoria en investigación clínica, muchos de los cuales nunca habían colaborado en este tipo de investigaciones clínicas. La industria farmacéutica promovió diversos encuentros para dar a conocer la metodología de los ensayos clínicos y las Normas de Buena Práctica Clínica (véase capítulo 3). Esta labor pedagógica fue esencial para que, al cabo del tiempo, se pudiera disponer en España de una red de equipos y centros de investigación clínica de la máxima capacitación y prestigio.¹⁶

El primer ensayo clínico en el que participamos fue un estudio unicéntrico promovido por nosotros, para comparar el efecto antihipertensivo y las modificaciones metabólicas de la hidroclorotiazida versus espironolactona en pacientes con hipertensión arterial esencial.¹⁷ La observación más relevante y novedosa fue que la espironolactona, al cabo de 52 semanas, se asoció a una reducción de la eliminación urinaria de calcio de similar magnitud a la que promovió la hidroclorotiazida.¹⁷ La publicación de este artículo pudo influir en que recibiéramos otras propuestas de colaboración en años sucesivos. Por tanto, disponer de un historial investigador es un elemento relevante para colaborar en la realización de ensayos clínicos.

2.2. *Cuestionario de viabilidad (feasibility)*

Para seleccionar los centros e investigadores que pueden colaborar en un

determinado ensayo clínico, el promotor suele recabar una información exhaustiva mediante un cuestionario de viabilidad (*feasibility*). La cumplimentación detallada de este cuestionario es muy importante, si se pretende ser elegido y contribuir al proyecto. El cuestionario pretende obtener la mayor información posible del equipo investigador y del centro: experiencia previa, estudios similares activos, enfermos disponibles con la patología de interés, medios con los que cuenta el equipo, el centro, etc. La encuesta está diseñada para detectar la consistencia de las respuestas. En nuestra experien-

cia, se debe contestar con celeridad y con total veracidad, sustentando con datos toda la información que se ofrece al promotor. En nuestro equipo, los cuestionarios de viabilidad son contestados por dos personas. Procuramos que la información relativa al número de enfermos que atendemos cada mes, así como la procedencia de los pacientes sea muy precisa. Disponer de una red de médicos, algunos ajenos al centro de trabajo del investigador principal, dispuestos a colaborar seleccionando enfermos tiene un gran peso a la hora de seleccionar centros y equipos.

Tabla 1. Fortalezas, debilidades, amenazas y oportunidades (análisis DAFO) de un investigador principal (IP) que trabaja en ensayos clínicos

| Fortalezas | Debilidades |
|--|---|
| <p>Elementos propios (internos) del IP que favorecen la realización de ensayos clínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historial del investigador principal. • Cuestionario de viabilidad (<i>feasibility</i>). • Interés científico del ensayo • Compromiso con el promotor. | <p>Elementos propios (internos) del IP que dificultan la realización del ensayo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios competitivos. • Recursos e infraestructuras deficientes. • Colaboración con empresas de investigación clínica. • Compromiso con el promotor. |
| Amenazas | Oportunidades |
| <p>Elementos externos al IP que pueden ser un obstáculo para la realización del ensayo clínico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Competencia externa e interna. • Carga laboral mayor. | <p>Elementos externos al IP que pueden ser un incentivo para la realización del ensayo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de nueva información y nuevos tratamientos. • Obtención de recursos económicos. • Ahorro para el sistema sanitario. • Mejor control de la enfermedad y de la relación médico / paciente. • Promoción de la actividad investigadora del IP. |

2.3. *Interés científico del ensayo clínico*

No todas las propuestas de investigación tienen un interés científico elevado. Así, colaborar en el desarrollo del primer fármaco que incrementa la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) no es parangonable a valorar la eficacia y seguridad de una «nueva» asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina 2 con una dihidropiridina (en el mercado ya existen múltiples asociaciones de estas dos clases de fármacos antihipertensivos). En la actualidad estamos colaborando en la investigación clínica de una molécula (ecopipam, un antagonista de los receptores de dopamina) que pretende disminuir la conducta automutilante de los pacientes con la enfermedad de Lesch-

Nyhan¹⁸ (tabla 2). Nunca se ha llevado a cabo un ensayo clínico farmacológico en estos enfermos que sufren una patología neurológica devastadora. Como puede comprender el lector, nuestro interés científico hacia este proyecto es máximo. La temática de otros ensayos clínicos en los que estamos colaborando, y que para nosotros tienen el máximo interés, se resumen en la tabla 2.

2.4. *Compromiso con el promotor del ensayo clínico*

En los últimos 20 años hemos colaborado con 27 promotores. Hemos realizado 10 o más ensayos clínicos con cinco empresas farmacéuticas: AstraZeneca (n=10), Glaxo Smith Kline (n=13), Merck Sharp & Dhome (n=14), Novartis (n=29) y

Tabla 2. Algunas temáticas de ensayos clínicos en los que actualmente colabora la Unidad Metabólico-Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz

- Ecopipam (antagonista de los receptores de dopamina) para atenuar la automutilación en pacientes con la enfermedad de Lesch-Nyhan.
- Efectos de un anticuerpo monoclonal anti-IL-18 sobre el metabolismo hidrocarbonado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria.
- Morbimortalidad cardiovascular de evacetrapib (inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, que aumenta las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad) en pacientes con muy elevado riesgo vascular.
- Aleglitazar (fármaco con acción PPAR [*peroxisome proliferator-activated receptor*] que reduce niveles de triglicéridos y de glucosa) en pacientes con elevado riesgo vascular.
- Eficacia y seguridad de un fármaco antihipertensivo dual (inhibidor de la endopeptidasa y bloqueante de los receptores de la angiotensina 2).
- Efecto de un inhibidor de los transportadores simultáneos de glucosa y sodio tubulares renales 1 y 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Eficacia y seguridad de darapladib (un inhibidor de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL) en sujetos con enfermedad coronaria.

Servier (n=10) (tabla 3). La confianza mutua que se desarrolla a lo largo de los años fundamentada, sobre todo, en el cumplimiento de los objetivos (reclutamiento y calidad de los datos) es una fortaleza que contribuye a la realización de sucesivos proyectos. Pero, ¡cuidado!, la confianza, ingrediente esencial de las relaciones humanas, es sumamente frágil; basta un traspiés en un momento delicado para que se quiebre.

3. DEBILIDADES

Se definen como los elementos propios (internos) del investigador principal que pueden dificultar la realización de un ensayo clínico (tabla 1). Obviamente las cuatro fortalezas antes enunciadas pueden ser debilidades si no superan el umbral mínimo para ser calificadas de «fortalezas». Así, por ejemplo, el interés científico de un ensayo clínico será una fortaleza si logra motivar al equipo investigador; pero si no lo logra, el interés

científico será una «debilidad» que puede dificultar (o hacer menos atractiva) la colaboración en ese ensayo clínico. Ahora bien, en ocasiones participar en un ensayo clínico con limitado interés científico puede tener el beneficio de permitir la puesta en marcha de algún proyecto del propio equipo investigador para el que no se disponga de financiación externa.

3.1. Estudios competitivos

En ocasiones hemos colaborado en dos o más ensayos clínicos cuyo escenario terapéutico era una misma patología (v.gr., diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial), pero rara vez «competían» por enfermos con idénticas características (según determinan los criterios de inclusión y de exclusión). No recordamos haber tenido ensayos clínicos «competitivos» que hayan limitado nuestra colaboración y compromiso con algún promotor. La posibilidad de que pueda haber ensayos clínicos competi-

Tabla 3. Colaboración en ensayos clínicos de la Unidad Metabólico-Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz en los últimos 20 años (de 1993 a 2013)

| | |
|---|-------|
| • Empresas farmacéuticas: | 27 |
| > 10 ensayos clínicos: | 5 |
| • Ensayos clínicos finalizados: | 129 |
| • Enfermos comprometidos (contrato): | 1.268 |
| • Enfermos asignados aleatoriamente: | 1.773 |
| • Cumplimiento global (contrato): | 140% |
| • Ensayos clínicos activos en mayo de 2013: | 7 |
| • Enfermos activos en mayo de 2013: | 56 |

tivos coincidentes en el tiempo, lógicamente suele valorarse de forma negativa en los cuestionarios de viabilidad.

3.2. *Recursos e infraestructuras deficientes*

Los recursos e infraestructuras necesarias para colaborar en un ensayo clínico dependen en gran medida del tipo de estudio. Las necesidades que se exigen para colaborar en un estudio que pretende evaluar el efecto de un fármaco administrado por primera vez a pacientes (fase IIa) son muy diferentes de las requeridas en un estudio de morbilidad cardiovascular (fase III). Nosotros hemos colaborado esencialmente en estudios de fase III, y en algunos de fase IIa y IIb. El listado de recursos necesarios para colaborar en un ensayo clínico es muy extenso: humanos, materiales y estructurales. Una sola persona podría desarrollar un ensayo clínico, pero no es lo más aconsejable. Lo ideal es un equipo de 2-4 personas, aunque dependerá del compromiso (v.gr., número de casos, tiempo para el reclutamiento) establecido con el promotor. Este equipo debe tener la disciplina necesaria para llevar a cabo cometidos perfectamente definidos y la flexibilidad suficiente para desempeñar el trabajo de un compañero en caso de ausencia. Los recursos materiales tales como espacios, ordenadores, programas informáticos de gestión de pacientes, centrífuga, congelador, etc, constituyen un elemento clave para que el promotor otorgue su confianza al equipo de investigación y algunos de ellos se pueden obtener con los recursos económicos de colaboraciones previas. Los recursos estructurales e

institucionales (v.gr., farmacia, archivo documental, Comité de Ética de la Investigación) suelen trascender al equipo nuclear de investigación.

3.3. *Colaboración con empresas de investigación clínica*

Las organizaciones de investigación por contrato (*contract research organizations*, CRO) ofrecen servicios al promotor (generalmente una empresa farmacéutica, pero no siempre) para colaborar en alguna o todas las fases del desarrollo de un fármaco o producto sanitario. En cerca de la mitad de los ensayos clínicos en los que hemos colaborado han participado CRO. En la otra mitad, los estudios han sido llevados a cabo por personal de la empresa farmacéutica y los investigadores clínicos. En la actualidad, y en el área cardiovascular y metabólica en la que desarrollamos nuestras colaboraciones, no son frecuentes los ensayos clínicos cuya ejecución sea supervisada directamente por el promotor. Lo más común es que una CRO, con personal ajeno al promotor, colabore en la supervisión del estudio. Se genera así una estructura de trabajo a «tres bandas» (equipo de investigación, promotor y CRO), que dificulta la transferencia del conocimiento generado durante la realización del ensayo clínico entre los investigadores y el promotor.¹⁹ Este procedimiento de trabajo difiere del esquema tradicional promotor/equipo investigador, con el cual nosotros nos sentimos más cómodos.

Las debilidades enunciadas, y probablemente alguna más, son obstáculos para la colaboración en ensayos clínicos cuando no superan un umbral de mini-

mos. Pero si alcanzan un nivel de notable o sobresaliente, estos elementos pueden convertirse en «fortalezas».

4. AMENAZAS

Se definen como aquellos elementos externos al investigador principal que pueden ser un obstáculo para la realización de un ensayo clínico (tabla 1). Hemos identificado dos amenazas: competencia externa (e interna), y la carga laboral que supone participar en un ensayo clínico, que suele añadirse a una demanda asistencial progresivamente creciente.

4.1. Competencia externa (e interna)

La mayoría de los ensayos clínicos en los que hemos colaborado han sido multicéntricos (nacionales e internacionales). Hoy en día, casi todos los ensayos clínicos son «competitivos»: el promotor necesita obtener lo antes posible una respuesta a su pregunta de investigación y para ello no suele limitar el número de enfermos que cada centro puede seleccionar de forma aleatoria. Esto hace que se establezca una «competición» entre los centros que colaboran en un mismo ensayo clínico hasta alcanzar el número total de enfermos requerido por el estudio. En algunos ensayos clínicos hemos sido el equipo que más casos ha aportado. De 129 ensayos clínicos finalizados, en 114 (88%) hemos asignado aleatoriamente un número de enfermos igual (n=23) o mayor (n=91) al comprometido por contrato (grado de cumplimiento global, 139%). En 15 ensayos clínicos no conseguimos asignar aleatoriamente el número de enfermos comprometido,

si bien el grado de cumplimiento fue del 71% (figura 1).

Los beneficios de colaborar en ensayos clínicos son múltiples y muchos equipos se han profesionalizado para ofrecer una colaboración de la máxima calidad.¹⁶ Estos equipos suelen hallarse en los grandes hospitales (competencia *externa*), pero también puede haber varios equipos de diferentes servicios en un mismo centro que colaboren en el mismo estudio (competencia *interna*). ¿Cómo convivir con la *competencia*? Nosotros hemos desarrollado tres estrategias. Así en una ocasión nos pusimos de acuerdo con un gran equipo de investigadores de Galicia, amigos y *competidores*, y le ofrecimos al promotor una colaboración conjunta para cubrir el total de enfermos comprometido en España.²⁰ En otro ensayo clínico que pretendía comparar la influencia de eprosartan versus losartan sobre el metabolismo del ácido úrico, y tras confirmar que podíamos reclutar todos los pacientes requeridos, nos ofrecimos a la compañía farmacéutica promotora para ser el único centro donde se realizase el estudio.²¹ La tercera estrategia ha sido procurar siempre la excelencia profesional. Para ello, hace seis años diseñamos un plan estratégico de gestión de calidad y obtuvimos el certificado UNE-EN ISO 9001 (28 febrero 2007, renovado el 28 de octubre de 2012 hasta el 28 de octubre de 2015) (figura 2).

Superar a la competencia e incluir un número de enfermos muy relevante puede ser *perjudicial* para el equipo investigador. Así, los centros que más han contribuido a un ensayo clínico, con frecuencia, son auditados por el propio

laboratorio promotor y/o inspeccionados por las agencias de regulación. Atender una auditoría es un trabajo adicional muy importante que no conlleva compensación económica alguna (así se contempla en el contrato). Sin embargo,

para nosotros, esta «amenaza» puede convertirse en una gran «oportunidad» si se aborda con espíritu constructivo de renovación y aprendizaje. Las auditorías pueden ser una oportunidad de implementar mejoras en los procedimientos

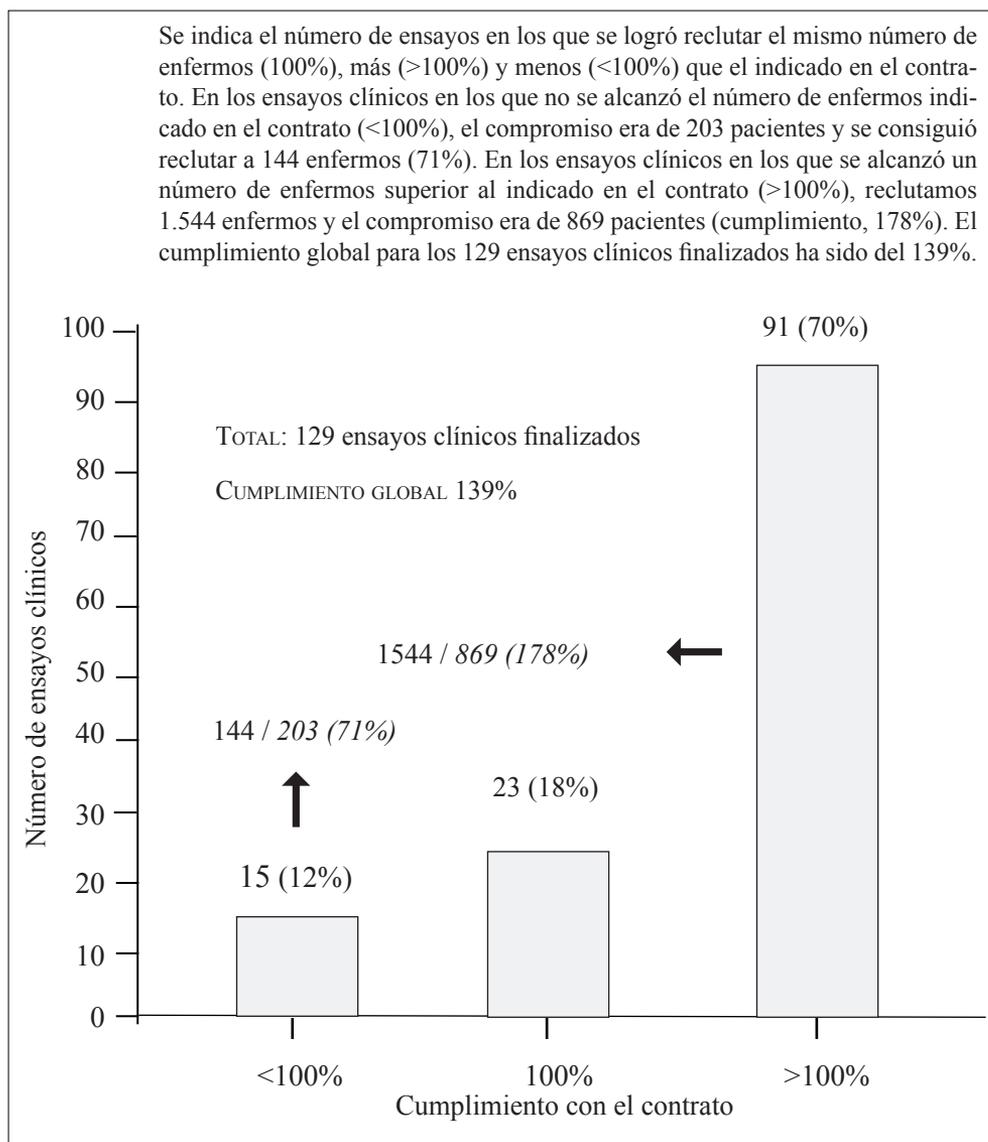


Figura 1. Cumplimiento de los contratos relacionados con ensayos clínicos en la Unidad Metabólico-Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz (desde 1993 a 2013)

tos de realización del ensayo clínico y estas mejoras pueden repercutir en el trabajo asistencial cotidiano.

4.2. Carga laboral

Colaborar en investigación clínica supone una carga de trabajo mayor que no asumir esta responsabilidad. Y este trabajo «complementario», en nuestro entorno, no suele ser compensado con una menor carga asistencial. Desgraciadamente, no son muchas las instituciones y servicios que otorgan a la actividad investigadora la suficiente relevancia, que puede ser muy beneficiosa no solo

para el equipo de investigación, el servicio y la institución en donde se llevan a cabo los ensayos clínicos, sino también, como luego veremos, para los enfermos participantes y para la sociedad en su conjunto. El «café para todos», en más ocasiones que en menos, se impone sobre el concepto de que la investigación es un objetivo corporativo (al igual que la asistencia, docencia o gestión) y que para su desarrollo, los componentes del grupo/servicio deben participar de forma desigual para el beneficio del grupo. Algunos equipos o servicios han designado personas concretas para desarrollar los ensayos clínicos. No conocemos



Figura 2. Certificado del sistema de gestión de la calidad AENOR, UNE-EN ISO 9001, obtenido por la Unidad Metabólico Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz (28 de febrero de 2007, renovado el 28 de octubre de 2012 hasta el 28 de octubre de 2015)

estudios que hayan evaluado si este modo de organización es preferible a lo que hacemos la mayoría: simultanear la investigación clínica con la actividad asistencial. Hasta hace un año, Farmaindustria ha ofrecido becas de intensificación de la actividad investigadora relacionada con ensayos clínicos. Nosotros hemos obtenido dos de estas becas que nos han posibilitado contratar a un médico adjunto para colaborar en ensayos clínicos durante dos años.

5. OPORTUNIDADES

Se definen como aquellas características externas al investigador principal que pueden ser un incentivo para la realización de un ensayo clínico (tabla 1). Colaborar en la investigación clínica es una gran oportunidad que puede ofrecer múltiples beneficios. Destacamos cinco: 1) contribución al desarrollo de nuevos conocimientos y tratamientos; 2) obtención de recursos económicos; 3) ahorro para el sistema nacional de salud derivado de la participación en ensayos clínicos; 4) mejor control de la enfermedad y de la relación médico / paciente; y 5) promoción de la actividad investigadora.

5.1. *Desarrollo de nuevos conocimientos y tratamientos*

Colaborar en la investigación clínica es una gran oportunidad para contribuir al conocimiento biomédico. Todo ensayo clínico pretende contestar a una pregunta cuya respuesta nos es desconocida. Si no fuera así, es decir, si la respuesta fuera ya conocida, la investigación no sería ética. Por tanto, contribuir a con-

testar una pregunta de investigación es ayudar a generar información. Lo ideal sería que esa nueva información fuese positiva y supusiera un avance en el tratamiento de la patología de interés. Sin embargo, esto pocas veces sucede. Un amigo, médico e investigador de la industria farmacéutica, nos dijo una vez: «He trabajado durante más de 30 años para procurar que alguna molécula fuese útil y llegase a las farmacias; nunca lo he conseguido». Nosotros hemos colaborado de forma muy entusiasta en dos ensayos clínicos que ofrecieron resultados negativos y que supusieron una gran decepción.^{14,22} Pero también hemos puesto nuestro «granito de arena» para que algunos fármacos llegasen a las farmacias,²³⁻²⁵ y a que hayamos aprendido conceptos muy relevantes como, por ejemplo, que reducir cuanto antes la presión arterial elevada, en un enfermo con hipertensión arterial, se asocia a una menor incidencia de ictus.¹

5.2. *Obtención de recursos económicos*

La colaboración en ensayos clínicos suele conllevar una contraprestación económica. Generalmente esta compensación por el trabajo realizado es directamente proporcional al esfuerzo realizado (número de enfermos reclutados y completados). En la mayoría de los centros españoles, la compensación económica es recibida por una Fundación, vinculada al centro donde se realiza el ensayo clínico. La Fundación pone a disposición del investigador principal un porcentaje de la cantidad recibida según contrato. La gestión adecuada de estos recursos económicos puede suponer una gran ayuda

para mejorar las condiciones laborales de todo el equipo investigador, del servicio y de la institución donde se lleva a cabo el ensayo clínico. Gracias a la colaboración en ensayos clínicos nosotros hemos podido contratar a tiempo completo o parcial a cinco personas. Hemos adquirido bienes inventariables para la Unidad Metabólico-Vascular, pero también para el servicio y para otros grupos asistenciales del hospital y del área de salud. También estamos contribuyendo a que la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz lleve a cabo las acciones de promoción de la investigación que realiza cada año.

La compensación económica derivada de la investigación clínica que se realiza en centros de titularidad pública, durante la jornada laboral, es un tema muy delicado con muchas aristas. Nosotros hemos procurado que nuestro *tren* (actividad relacionada con ensayos clínicos) siempre discurriese, para no descarrilar, por estas dos vías: a) la legalidad vigente y las normas intrahospitalarias, y b) la máxima transparencia en los asuntos económicos.

5.3. Ahorro para el sistema sanitario

Muchos ensayos clínicos comparan la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco frente a otro ya conocido y comercializado. Con gran frecuencia las patologías para las que se desarrolla ese nuevo fármaco son crónicas (v.gr., hipertensión arterial, dislipemia, infección por el virus C de la hepatitis, asma, virus de la inmunodeficiencia humana, isquemia coronaria). Durante el tiempo que dura el ensayo clínico, el promotor sufraga

los gastos de: a) visitas médicas programadas y no programadas; b) análisis y pruebas complementarias requeridas; y c) fármaco en investigación y, generalmente, su comparativo: el régimen terapéutico que recibirá el grupo control. El ahorro medio que suponía para el sistema nacional de salud español la participación de un enfermo con hipertensión arterial esencial en un ensayo clínico característico en el año 2002, durante 12 meses, era de unos 420 € al año.²⁶ Es de suponer que la cifra de ahorro para el sistema sanitario público sea infinitamente superior si se considerasen todos los pacientes incluidos en todos los ensayos clínicos a lo largo del tiempo que dura la investigación. Este es un ejercicio que la Administración debería realizar para conocer con precisión el beneficio económico global de la investigación clínica. Además, permitiría a los gerentes de los centros poner en perspectiva las bondades de esta actividad.

5.4. Mejor control de la enfermedad y de la relación médico-paciente

Una percepción común a muchos investigadores en el área cardiovascular, reafirmada en un estudio de hipertensión arterial muy relevante,²⁷ es que los enfermos que participan en ensayos clínicos logran un control de su enfermedad crónica muy superior al de los pacientes que abandonaron el estudio (figura 3). Otra observación compartida con muchos investigadores principales es que la colaboración en investigación clínica genera cierta complicidad entre el paciente y el equipo de investigación, que favorece en gran medida la relación médico / pacien-

te. En nuestra experiencia, los enfermos con más probabilidades de colaborar en un ensayo clínico son los que han acudido varias veces a una consulta médica y con los que se ha generado la confianza necesaria para emprender un «proyecto común». En suma, invitar a un paciente a participar en un ensayo clínico, en nuestra opinión, es ofrecerle la oportunidad de que pueda contribuir al desarrollo de

nuevas formas de tratamiento. El acto médico asistencial adquiere así un valor añadido que trasciende el mero cuidado de la enfermedad. Este concepto queda bien ilustrado por lo que nos dijo un paciente en el curso de un ensayo clínico: «Al tomarme estas pastillas pienso que me pueden hacer bien, pero sobre todo en que estoy colaborando a que otras personas se puedan beneficiar». Esta ex-

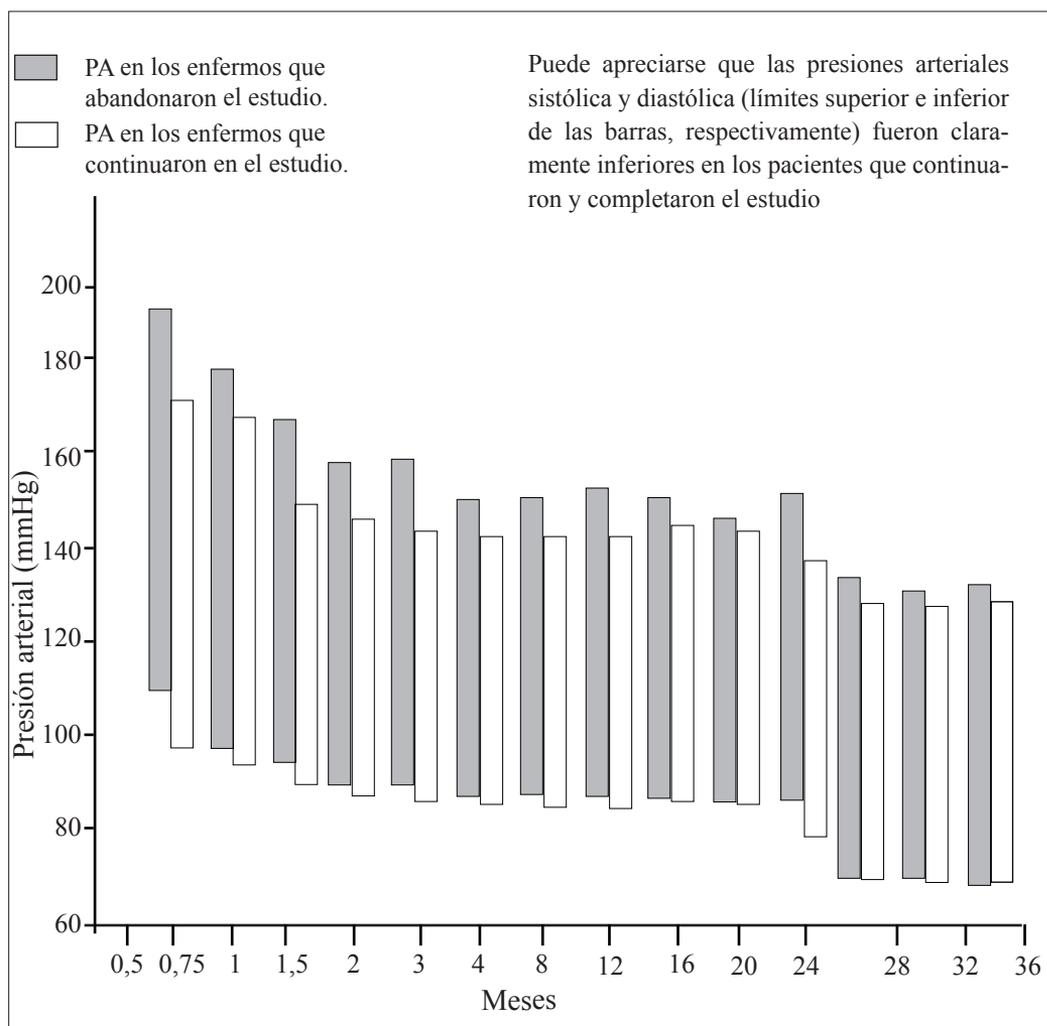


Figura 3. Evolución de la presión arterial (PA) en los enfermos del estudio INSIGHT, en función de que siguieran o abandonaran el estudio.

Adaptado de Brown et al.²⁷

perencia aislada es concordante con los resultados de un estudio en el que se examinaron los motivos por los que algunos pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana participaban en un ensayo clínico.²⁸

5.5. *Promoción de la actividad investigadora*

La participación en ensayos clínicos permite aumentar la visibilidad del investigador principal a nivel nacional e internacional. También ofrece la oportunidad de que se le invite a colaborar en futuros proyectos —sean públicos o privados— y a adquirir responsabilidades en asociaciones profesionales nacionales e internacionales. La realidad es casi siempre lineal: a medida que crece el número de ensayos clínicos en los que participe el investigador, este adquiere más relevancia en las sociedades científicas. Esto también beneficia a la institución, no solo por atraer más recursos económicos, sino por aumentar el factor de impacto del centro gracias a las publicaciones en las que figura el investigador principal. De un total de 186 publicaciones internacionales, nuestro grupo ha contribuido en los últimos 20 años a 120 artículos originales (65%). De estos, 33 (27,5%) han sido publicaciones relacionadas con fármacos y ensayos clínicos en los que alguno de nosotros figura entre los autores principales del manuscrito^{21,29-60} (entre estas se excluyen las publicaciones en las que no figuramos entre los autores principales, pero sí entre los que han contribuido a generar los resultados).¹⁻¹⁵ La visibilidad, promoción de la actividad investigadora y participación en fo-

ros nacionales e internacionales han sido muy relevantes como consecuencia de nuestra intensa colaboración en ensayos clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos su participación a todos los pacientes que han colaborado con nosotros en la realización de 136 ensayos clínicos en los últimos 20 años (1993 a 2013). Expresamos nuestra gratitud a los médicos por su confianza al remitirnos a los enfermos. El trabajo de enfermería relacionado con ensayos clínicos (Inés Narrillos y Arancha Sánchez) es esencial para armonizar la actividad asistencial con la de investigación. Agradecemos a Almudena Ligos Díaz su trabajo de secretaria. La coordinación de todos los ensayos clínicos se ha efectuado desde la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz (FIBHULP, Directora Dña. Ana Coloma). Este trabajo ha sido posible gracias a las ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (FIS, 08/0009 y 11/0598), de la Red Española de Atención Primaria (2009/70) y de RECAVA (RD/12/0042/0024).

REFERENCIAS

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 2022-31.
2. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al, for the CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706-17.
3. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1551-62.
4. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1096-105.
5. Khan SE, Haffner SM, Heise MA, et al, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-43.
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al., for the NOTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk of cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1547-59.
7. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al, for the I-PRESERVE investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2456-67.
8. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al, for the ACTIVE investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2066-78.
9. The NAVIGATOR study group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1463-76.
10. The NAVIGATOR study group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1477-90.
11. The CRESCENDO investigators. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 517-23.
12. White H, Held C, Stewart R, et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIbTherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2010; 160: 655-61.
13. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, for the ACTIVE I investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 928-38.
14. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, et al, for the ALTITUDE investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2204-13.

15. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionNfrac-Tion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 1387-95.
16. Estruch R, Ros E, Saas-Salvadó SJ, et al, for the PREDIMED study investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279-90.
17. García Puig J, Miranda ME, Mateos F, Herrero E, Lavilla P, Gil A. Hydrochlorothiazide versus spironolactone: Long-term metabolic modifications in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1991; 31: 455-61.
18. Nyhan WL. On being a doctor ... and describe a disease not previously reported, Lesch-Nyhan disease. *Rev Clin Esp*. 2012; 212: 462-4.
19. Smed M, Getz KA. Unfulfilled translation opportunities in industry sponsored clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2013; 35: 80-6.
20. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo controlled, randomized, cross-over study with 4 ABPM. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 917-24.
21. Puig JG, Mateos F, Buño A, Ortega R, Rodríguez F, Dal-Ré R. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 1033-9.
22. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al, for the ILLUMINATE investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2109-22.
23. Dahlöf B, Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, et al. Felodipine-Metoprolol combination tablet: maintained health-related quality of life in the presence of substantial blood pressure reduction. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 1313-9.
24. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing left ventricular mass: The PICXEL study. *J Hypertens*. 2005; 23: 2063-70.
25. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 780-7.
26. García-Pavía P, García Pérez J, García Rodríguez D, González Mirelis J, García Puig J. Ahorro derivado de la participación en ensayos clínicos. *Rev Clin Esp*. 2002; 202: 66-72.
27. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000; 356: 366-72. Erratum en: *Lancet* 2000; 356: 514.
28. Wendler D, Krohmal B, Emanuel EJ, Grady C, for the ESPRIT group.

- Why patients continue to participate in clinical research. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1294-9.
29. López Dupla M, Gil Aguado A, Lavilla Uriol, P. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B in the treatment and secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV infected patients: report of two cases. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 32: 657-9.
 30. Puig JG, Mateos FA, Ramos TH, Lavilla P, Capitán MC, Gil A. Albumin excretion rate and metabolic modifications in patients with essential hypertension: Effects of two angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens.* 1994; 7: 46-51.
 31. Miranda ME, on behalf of the Spanish Group for the Study of FNAH. The influence of allopurinol on renal deterioration in familial nephropathy associated with hyperuricemia (FNAH). *Adv Exp Med Biol.* 1994; 370: 61-4.
 32. Puig JG, Ruilope LM, Ortega R, on behalf of the Spanish Multicenter Study Group. Antihypertensive treatment efficacy in type II diabetes mellitus: Dissociation between casual and 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 1995; 26: 1093-99.
 33. Agardh C-D, García-Puig JG, Charbonnel B, Angelkört B, Barnett AH, on behalf of the Multicentre study group. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetics with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens.* 1996; 10: 185-92.
 34. Vetter N, Stamler D, O'Neill S, et al. Intravenous clarithromycin versus combined cefuroxime and erythromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Clin Drug Invest.* 1997; 14: 439-49.
 35. Waeber B, Detry JM, Dahlof B, et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* 1999; 12: (9pt 1). 915-20.
 36. Farsang C, Garcia-Puig J, Niegowska J, QuinteroBaiz A, Virjens F, Bortman G for the Losartan ISH Investigators Group. The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 2000; 18: 795-801.
 37. Fernández R, García-Puig J, Rodríguez-Pérez JC, Garrido J, Redón J, on behalf of the TRAVEND Study Group. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens.* 2001; 15: 849-56.
 38. García-Puig J, Torres R, Ruilope LM. AT1 blockers and uric acid metabolism: are there relevant differences? *J Hypertens.* 2002; 20 (Suppl 5): S29-S31.
 39. Coca A, Calvo C, Garcia-Puig J, et al. for the MAPAVEL Investigators. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorización Ambulatoria Presión Arterial APROVEL). *Clin Ther.* 2002; 24: 126-38.

40. Gosse P, Dubourg O, Guéret P, et al. Efficacy of very low dose perindopril 2mg/indapamide 0.625 mg combination on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the P.I.C.X.E.L. study rationale and design. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 653-9.
41. Marre M, García Puig J, Kokot F, et al. Effects of indapamide SR on microalbuminuria –the NESTOR study-. Rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens.* 2004; 21(Suppl 1): S19-S24.
42. Marre M, García Puig J, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. *J Hypertens.* 2004; 22: 1-10.
43. Llewelyn DH, García-Puig J. How different urinary albumin excretion can predict progression to nephropathy and the effect of treatment in hypertensive diabetics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004; 5: 141-5.
44. de la Sierra A, Gil-Extremera B, Calvo C, et al. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 215-22.
45. Dahlöf B, Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, et al. Felodipine-Metoprolol combination tablet: maintained health-related quality of life in the presence of substantial blood pressure reduction. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 1313-9.
46. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing left ventricular mass: The PICXEL study. *J Hypertens.* 2005; 23: 2063-70.
47. Gómez-Garre D, Martín-Ventura JL, Granados R, et al. Losartan improves resistance artery lesions and prevents CTGF and TGF β production in mild hypertensive patients. *Kidney Int.* 2006; 69: 1237-44.
48. Puig JG, Marre M, Kokot F, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 90-7.
49. Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-phosphoribosyltransferase deficiency. *Metabolism.* 2007; 56: 1179-86.
50. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007; 21: 780-7.
51. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo controlled, randomized, cross-over study with 4 ABPM. *J Hum Hypertens.* 2007; 21: 917-24.
52. Benner JS, Cherry SB, Erhardt L, et al. Rational, design, and methods for the risk evaluation and communication health outcomes and utilization trial (REACH OUT). *Contemp Clin Trials.* 2007; 28: 662-73.
53. Asmar R, García-Puig JG, Gosse P, et al. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with left ventricu-

- lar hypertrophy: efficacy of first-line combination perindopril/indapamide therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3: 371-80.
54. Hamann A, García-Puig J, Paul G, Donaldson J, Stewart M. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116: 6-13.
55. Benner JS, Erhardt L, Flammer M, et al. on behalf of the REACH-OUT investigators. A novel programme to evaluate and communicate 10-year risk of CHD reduces predicted risk and improves patients' modifiable risk factor profile. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1484-98.
56. Roche A, Pérez-Dueñas B, Camacho JA, et al. Efficacy of rasburicase in hyperuricemia secondary to Lesch-Nyhan syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 677-80.
57. Puig JG, Schunkert H, Taylor AA, Boye S, Jin J, Keefe DL. Evaluation of the dose-response relationship of aliskiren, a direct renin inhibitor, in an 8-week, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study in adult patients with stage 1 or 2 hypertension. *Clin Ther.* 2009; 31: 2839-50.
58. Mallion JM, Omboni S, Barton J, et al, on behalf of the Study Group. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramipril in elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension. *Blood Press.* 2011; 1 (Suppl): 3-11.
59. Puig JG. Enalapril and lercanidipine. Introduction. En: *Clinical trials insight.* Wolters Kluwer Health Pharma Solutions España, S.A; 2010, pp. 5-8.
60. Murray AV, Koenig W, Graciani A, et al. Safety and efficacy of aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide triple combination in patients with moderate-to-severe hypertension: A 54-week, open-label study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012; 14: 821-7.