

Diseño, implementación y gestión integral de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y sin patrocinio privado, sobre la eficacia de un tratamiento regenerativo innovador para la osteoartritis de rodilla en un hospital público de la ciudad de Paraná, Entre Ríos

Autores: Urteaga, Facundo Nahuel*; Velázquez, Maximiliano; Caballo, Analía; Cáceres, Carolina; Schierloh, Pablo

Contacto: *facundo.urteaga@uner.edu.ar

País: Argentina

Resumen

En la República Argentina los estudios clínicos abarcan, en gran medida, estudios farmacológicos en instituciones privadas. En el ámbito público, la relación entre la investigación básica y la práctica clínica, puesta en juego en la investigación clínica, sigue siendo una materia pendiente. Esto se debe principalmente a la falta de articulación entre los distintos actores implicados (Hospitales, Universidades y Organismos Públicos de Investigación) y a la falta de lineamientos y metodologías que promuevan el desarrollo de estudios clínicos de calidad priorizando las necesidades de la salud pública argentina y no necesariamente la agenda internacional. En este trabajo, se expone el caso de diseño, implementación y gestión de un estudio clínico desarrollado en el Hospital público de la Baxada “Doctora Teresa Ratto” de la Ciudad de Paraná, en conjunto con el IBB-UNER-CONICET, siendo financiado por ambos organismos. El ensayo involucra Plasma Rico en Plaquetas, un tratamiento regenerativo autólogo el cuál brinda una alternativa segura y económica a los esquemas farmacológicos convencionales. El estudio se desarrolló a partir de metodologías que puedan ser replicables en próximos trabajos, apoyándose en herramientas tecnológicas de gestión de datos, herramientas de análisis bioestadístico, capacitación multidisciplinaria de los equipos de trabajo, y elaboración de procesos estandarizados. El protocolo del estudio fue aprobado por un comité de ética independiente de la ciudad de Paraná. Producto de la realización de este estudio, se desarrollarán concretamente cuatro producciones científicas en las líneas de Investigación Clínica general e identificación de nuevas variables biomecánicas, bioquímicas y bioinformáticas con valor pronóstico. Además, sentará precedentes para próximas líneas de investigación clínica en el marco del nuevo Centro de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud (CIDIS) en la localidad de Oro Verde, el cual articulará, en un inicio, las capacidades de I+D+i de la Facultad de Ingeniería, el IBB-CONICET, la UNER, el INTI y la CNEA, en conjunto con los recursos humanos y tecnológicos del hospital de la Baxada “Dra. Teresa Ratto” y el CEMENER.

1. Contexto general

La investigación clínica (IC) es, por excelencia, la disciplina de la ciencia que busca dilucidar en los pacientes, actores y benefactores preponderantes del conocimiento generado, aquellos hallazgos que la investigación básica devela pero que sin embargo deben ser comprobados en un entorno aproximado a la realidad, fuera del contexto ideal de laboratorio. A raíz de este concepto, la IC no solo se limita a estudiar la seguridad y eficacia de medicamentos, sino que además abarca la evaluación de terapias, dispositivos médicos y herramientas de diagnóstico y tratamiento en el ámbito de la atención médica. De aquí se desprende la importancia de esta rama de la ciencia como órgano efector final de la amplia investigación básica en salud

que día a día crece a pasos agigantados que por momentos adolecen de falta de consonancia y armonía con la IC (Doval, 2014).

En la década de los noventa, D.E. Stokes delineó tres tipos de investigación elementales (Stokes, 1997). Diferenció así la Investigación Básica Pura que se encarga de aumentar el conocimiento en sí mismo, la Investigación Aplicada Pura para incrementar la aplicabilidad inmediata de los resultados en investigación en decisiones de la práctica médica y políticas sanitarias, y la Investigación Básica Inspirada en la Utilidad, la cual recoge ambos conceptos y tiene el propósito aumentar el conocimiento e incrementar su aplicabilidad simultáneamente. Cinco años más tarde, se publica el primer número de la *Journal of Translational Medicine*, y con ella surge el concepto de medicina traslacional como “el matrimonio entre nuevos hallazgos en ciencia básica y la práctica clínica”. En este primer número, el editor manifiesta que el propósito de la misma es trasladar y aplicar los hallazgos obtenidos de la mesa de laboratorio a la cama del paciente y viceversa, pensando esta interacción como un camino bidireccional (Marincola, 2003).

El advenimiento de estas nuevas corrientes de interacción entre las ramas del conocimiento en la medicina, motivado además por desencadenantes como guerras y pandemias que indefectiblemente generaron nuevos inconvenientes e interrogantes que demandaban nuevas soluciones en el ámbito de la salud humana, aceleraron este cambio de paradigma hacia una investigación “centrada en los pacientes”. Sin embargo, en la República Argentina durante el siglo XX, la investigación clínica médica se desarrolló principalmente en la universidad en asociación con hospitales y, en menor medida, en conjunto con el estado según criterios externos de orientación y planificación. Esto marcó la autonomía de este campo científico en relación a los intereses o demandas políticas, pero produjo la conformación de agendas de investigación guiadas por el canon de la comunidad científica internacional, y en menor medida de acuerdo a la resolución de problemas sanitarios en el marco de estructuras y agencias estatales, científicas y/o sanitarias. En el siglo XXI, surgieron diversas iniciativas políticas con el objetivo de fortalecer la investigación clínica y establecer vínculos más sólidos entre el sector académico y el gobierno. Se propuso un proyecto de ley para impulsar la producción pública de medicamentos, demostrando el interés en aprovechar las capacidades científicas y tecnológicas existentes en las instituciones nacionales para la fabricación de productos biológicos. Además, desde el ámbito académico, a partir de 2006, la Secretaría de Ciencia y Técnica (SECYT) de la Universidad de Buenos Aires (UBA) impulsó activamente la investigación clínica mediante la creación de programas específicos para su promoción, y en el Conicet se implementaron cambios en la carrera de investigador clínico, que se había establecido en 1986. Por último, la creación del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCYT) en 2008 generó una serie de incentivos dirigidos al desarrollo de la medicina traslacional (Romero, 2014). En la provincia de Entre Ríos, en el marco del programa de Centros Interinstitucionales en Temas Estratégicos, se presentó el proyecto para la realización del Centro de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud (CIDIS), con la participación de CONICET, UNER, INTI, CEMENER, CNEA y el Hospital de la Baxada “Dra. Teresa Ratto”. El propósito es el de conformar un ámbito interinstitucional para fomentar la investigación, el desarrollo y la innovación en el campo de la ciencia y la tecnología de la salud, en integración con el entorno socioproductivo (CIDIS, 2022). Estos precedentes señalan un panorama propicio para el crecimiento de este campo. Sin embargo, un informe elaborado por el MINCYT sobre investigación y desarrollo en empresas dedicadas a la IC durante la pandemia reveló que el 92,7% de la financiación total corresponde a inversión privada extranjera. En otras palabras, casi todas las empresas llevan a cabo sus actividades con fondos proporcionados por sus matrices en el extranjero. Aunque estos números no reflejan directamente la actividad de la IC en el ámbito público, indican una

tendencia preocupante y distante de las necesidades y desafíos regionales. Sorprendentemente, solo el 0,3% de la inversión proviene del sector público, lo que revela una relación limitada entre el ámbito público y privado en términos de IC. (MINCYT, 2021).

Surge así la necesidad de comenzar a considerar la investigación clínica como una disciplina orientada a la solución de problemáticas locales, que va más allá de la generación de conocimiento científico y se enfoca en la implementación de soluciones efectivas. Esto implica trabajar en estrecha colaboración con las autoridades sanitarias, los responsables de políticas públicas y otros actores relevantes para garantizar que los resultados de la investigación se traduzcan en acciones concretas y políticas de salud adecuadas. Para lograr esto, es necesario fortalecer la investigación clínica en base a estándares normativos y buenas prácticas, utilizando metodologías replicables y aprovechando herramientas tecnológicas para asegurar una investigación clínica de calidad internacional.

2. Desafío a resolver

El propósito de este trabajo es describir una metodología completa para el desarrollo de un estudio clínico, denominada P.E.R.C.A.T.O. (*Problema, Equipo, Recursos, Capacitación, Adecuación, Tecnología, Outcomes*), con el fin de proporcionar un precedente que pueda ser replicado en otros estudios clínicos. Para lograrlo, utilizaremos como ejemplo práctico el protocolo PRP-BXD-1, un estudio clínico que investiga alternativas al tratamiento de Plasma Rico en Plaquetas en pacientes con Artrosis de Rodilla. Este ensayo se llevará a cabo en el Hospital de la Baxada "Doctora Teresa Ratto" en la ciudad de Paraná, en colaboración con el IBB-CONICET-UNER.

3. Organización

El equipo de trabajo responsable de la presente propuesta está conformada por profesionales del Hospital de la Baxada "Doctora Teresa Ratto" de la ciudad de Paraná, Entre Ríos; y el Instituto de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería y Bioinformática (IBB) dependiente de CONICET.

4. Método implementado

4.1. Metodología P.E.R.C.A.T.O.

La presente metodología de diseño e implementación de un estudio clínico (EC) pretende operar en armonía con los nuevos paradigmas de investigación inspirada en la utilidad (IIU) y de investigación clínica a través del intercambio de datos (Elger et al., 2010) y la evidencia del mundo real (EMR) (Galbraith et al., 2017). Bajo estos paradigmas, se aspira a una investigación clínica en la cual los datos obtenidos no sólo proporcionen la información necesaria para responder a las hipótesis de estudio que llevan a la realización de un EC, sino que también se garantice la disponibilidad y el acceso público a los mismos para poder utilizarlos posteriormente en otros estudios. Estos datos formarán parte de bases de datos aún más extensas que contengan información de miles de pacientes, lo que permitirá, mediante la ciencia de datos, un mayor aprovechamiento de la información recolectada y la generación de un conocimiento más sólido y generalizado fuera de un ámbito controlado, como lo son los estudios clínicos aleatorizados. Con este propósito, es necesario establecer pautas y metodologías que aseguren buenas prácticas de adquisición de datos, así como un correcto análisis de la problemática en estudio y del diseño experimental elegido al momento de desarrollar un EC. La metodología P.E.R.C.A.T.O. tiene el propósito de establecer una serie mínima de requisitos que deben cumplirse para poder diseñar e implementar un estudio clínico de calidad, asegu-

rando que el mismo sea factible, cumpliendo la normativa vigente, tenga un propósito concreto y que de él se obtenga la información necesaria para cumplir con dicho propósito, además de quedar registrada para usos posteriores. En los apartados siguientes se detallarán cada uno de los requisitos de esta metodología, detallada en la hoja de ruta de la Figura 1.

FIGURA 1. Diagrama esquemático de la metodología P.E.R.C.A.T.O



4.2. P: Problema, necesidad y solución

El concepto de problema en la investigación está inevitablemente arraigado a la pregunta de investigación. Una pregunta es una formulación inicial que el científico propone investigar y que él mismo considera interesante. Si la audiencia considera que la investigación es relevante, se crea un vínculo más fuerte porque se genera un compromiso: uno proporciona un nuevo conocimiento sobre un tema en común a cambio del interés de los lectores (Hernández Sampieri, 2014). La pregunta que nos planteamos aquí es: ¿A qué audiencia nos debemos dirigir? ¿Quiénes deben considerar relevantes nuestras preguntas y problemas? Como se detalló en la introducción, a lo largo de los años, la legitimidad de la investigación se ha construido (y se sigue construyendo) principalmente según el canon de la comunidad científica internacional, respondiendo a preguntas a solicitud de grupos de poder y de líneas de investigación que, en general, son muy distantes de los interrogantes a nivel local y de las problemáticas socio-sanitarias regionales que nos afectan. El campo de la investigación clínica no escapa a esto. Desde la metodología P.E.R.C.A.T.O., motivamos a la comunidad científica a ubicar a nuestra población local como actores principales al momento de elaborar estas preguntas de investigación. Esta modalidad, en conjunto con un enfoque de IIU, propor-

cionará preguntas y problemas que nos permitirán idear soluciones en el ámbito de la IC, para así aportar soluciones a los problemas sanitarios dentro del marco de estructuras y agencias estatales, científicas y/o sanitarias, sin dejar de lado la generación de conocimiento en el campo de la investigación básica, y brindando soluciones a corto plazo para el bienestar de nuestra comunidad, situándonos de manera sensata en el contexto espacial y temporal en el cual nos desempeñamos como investigadores.

4.3. E: Equipo de trabajo

En el marco de la metodología P.E.R.C.A.T.O., el diseño, organización y desarrollo de un estudio clínico requieren la pericia de un equipo interdisciplinario, comprometido y suficiente. Abordaremos estos tres aspectos a continuación.

4.3.1. Equipo interdisciplinario

Un equipo interdisciplinario está conformado por profesionales de distintas áreas que involucran el tema de estudio en cuestión. En general, los términos "multidisciplinario" e "interdisciplinario" se suelen utilizar de forma indistinta. Sin embargo, existe una sutil diferencia: pertenecer a un equipo multidisciplinario es una condición necesaria pero no suficiente para trabajar de manera interdisciplinaria. El trabajo interdisciplinario no solo utiliza las teorías y metodologías de cada disciplina de manera individual para solucionar un problema, sino que combina las teorías o metodologías de cada una de ellas en una forma novedosa, creando nuevas disciplinas (Jar Ana M, 2010). Es necesario además el compromiso y el respeto por el trabajo mutuo y la organización para articular este trabajo. Esto es especialmente relevante en contextos complejos donde se involucran dos o más grupos de trabajo de diferentes laboratorios o instituciones.

4.3.2. Equipo comprometido

El concepto de conformar un equipo comprometido implica la participación de profesionales convencidos de la solución a la problemática planteada, con la metodología correspondiente para aplicar dicha solución y, por último pero no menos importante, profesionales inmersos en el contexto que los rodea y con la capacidad e intención de interpelar la realidad diaria desde una perspectiva científica. Esta última condición nos permite no limitarnos únicamente al propósito de conformar un equipo interdisciplinario para el desarrollo de un estudio, sino que además le otorga la capacidad de idear, modificar y orientar la pregunta original de investigación, entendiendo esto como un proceso dinámico y no estático o irrevocable. Además, este compromiso implica interiorizarse con el propósito del estudio clínico y promover la continuidad y la expansión de la terapia o metodología evaluada en caso de obtener resultados exitosos. Esto último es fundamental en el marco de la Investigación Inspirada en la Utilidad.

4.3.3. Equipo suficiente

En el aspecto meramente cuantitativo, un equipo suficiente es aquel que posee la cantidad mínima de profesionales para ocupar los roles en un estudio clínico: Investigador Principal, Coordinador, Tratamiento, Mediciones y recolección de datos, Análisis de datos y auxiliar, con sus correspondientes responsabilidades. Es importante entender que, principalmente para mantener el ciego en el estudio, los profesionales que forman parte del equipo no pueden desempeñar más de un rol, salvo excepciones que no interfieran en el cegado.

4.4. R: Recursos y logística

Como se detalló en la introducción, originalmente la autonomía de este campo científico en relación a las demandas políticas constituía en gran parte una barrera para la asociación de las universidades y órganos de investigación con los establecimientos de asistencia médica del Estado. Desde la metodología P.E.R.C.A.T.O., creemos indispensable la asociación entre los organismos de investigación y el hospital. Además, en términos de factibilidad, es fundamental realizar un análisis de la disponibilidad de los recursos necesarios para el desarrollo del estudio antes de cualquier otra etapa, así como la existencia de vías de financiamiento públicas o privadas.

4.5. C: Capacitación de los Recursos Humanos

Si bien idealmente se supone que los miembros del equipo interdisciplinario formado para el desarrollo del estudio poseen los conocimientos teóricos y prácticos suficientes y necesarios para el desarrollo profesional de las actividades del estudio, en el mundo real y en un campo de constante aprendizaje, por momentos nos encontramos con técnicas o metodologías que todavía no han sido adquiridas o necesitan ser mejoradas. Para este propósito la capacitación previa de los Recursos Humanos es primordial, con el doble propósito de mejorar la calidad de los procesos del estudio y a su vez la expertis del profesional.

4.6. A: Adecuación a aspectos normativos y éticos, estándares metodológicos y procedimientos

Con el propósito de asegurar la calidad, la reproducibilidad, la replicabilidad y la veracidad del proceso y los resultados del estudio, desde nuestra metodología consideramos enmarcar el estudio clínico en cuatro aspectos fundamentales: Aspectos normativos y éticos, estándares metodológicos, y documentación de procesos.

4.6.1. Aspectos normativos

En la República Argentina se encuentra la disposición 6677/2010 de ANMAT “Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología”, y sus actualizaciones (Normativa, 2018). Si bien está pensada para la industria farmacéutica, actualmente es la normativa que rige en nuestro territorio para el desarrollo de estudios clínicos. En cuanto a bases de registros de estudios clínicos, a nivel nacional se encuentra el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (ReNIS) en Argentina, mientras que a nivel internacional existen una serie de organismos que tienen validez por la OMS (WHO, 2023).

4.6.2. Aspectos éticos

En el campo de la investigación clínica y la ética médica, la Declaración de Nuremberg y la Declaración de Helsinki fueron dos documentos fundamentales que pusieron por primera vez en foco la protección de los derechos y el bienestar de los participantes en estudios clínicos, estableciendo estándares éticos que deben seguirse en la investigación médica (Shrestha & Dunn, 2020). Los principios éticos establecidos en las declaraciones mencionadas buscan prevenir abusos y garantizar que la investigación se realice de manera justa y respetuosa hacia los seres humanos involucrados. Esto implica considerar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios de un estudio, así como obtener el consentimiento informado de los participantes, respetar su autonomía y confidencialidad, y asegurar que los procedimientos sean realizados por profesionales cualificados y con los más altos estándares científicos. En consecuencia, es esencial que los estudios clínicos cuenten con la aprobación del comité de ética local correspondiente. Estos comités,

compuestos por expertos en ética médica y representantes de la comunidad, tienen la responsabilidad de evaluar y supervisar los estudios clínicos para garantizar que se cumplan los principios éticos establecidos. Su aprobación es un requisito ético y legal fundamental, ya que asegura que la investigación se lleve a cabo de manera ética, protegiendo los derechos y el bienestar de los participantes.

4.6.3. Estándares metodológicos

En la investigación clínica, es esencial que los resultados se informen de manera transparente y completa. Sin embargo, muchos estudios no se publican o solo se informan parcialmente, lo que puede llevar a un sesgo en la literatura científica y una falta de información adecuada para la toma de decisiones clínicas. Surge así la red denominada Equator Network (Simera et al., 2010). Esta red está conformada por un grupo de iniciativas relacionadas con la elaboración de pautas y directrices para la presentación de informes de investigación en diferentes áreas de la salud. Su objetivo principal es mejorar la calidad y transparencia de la investigación clínica a través de la promoción de estándares claros y uniformes para la presentación de informes, proporcionando directrices y herramientas que permiten a los investigadores y autores de estudios clínicos presentar la información de manera estructurada y completa. Estas directrices incluyen, por ejemplo, la Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) para ensayos clínicos, la Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) para estudios observacionales, y la Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, entre otras. Al seguir estas pautas, los investigadores pueden asegurarse de que sus estudios sean presentados de manera clara, transparente y completa, lo que facilita la replicación, la evaluación crítica y la síntesis de la evidencia por parte de otros investigadores y profesionales de la salud.

4.6.4. Documentación de procedimientos

Si bien el concepto de los Procedimientos Operativos Estandarizados (POE) está arraigado en el ámbito industrial y empresarial, en el campo científico se adopta este concepto con propósitos similares, como preservar la seguridad de los participantes y el equipo de trabajo, cumplir con la normativa vigente, reducir la variabilidad entre sujetos en los procesos y asegurar la reproducibilidad y repetibilidad. En investigación clínica, el International Council for Harmonisation (ICH) define los POE como "Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en el desempeño de una función específica" (Sajdak et al., 2013). Un procedimiento debe ser simple, completo y objetivo, para que pueda ser interpretado por todos los miembros del equipo. Su aplicación representa la base para garantizar la estandarización de los procesos dentro del estudio, como las mediciones, los tratamientos y la coordinación, asegurando así una recolección de datos libre de variaciones que puedan interferir en la interpretación de los resultados al finalizar el estudio.

4.7. T: Tecnología

En el contexto de la investigación clínica, el uso de herramientas tecnológicas se ha vuelto fundamental para el éxito del estudio. Existe una gran variedad de aspectos dentro de un ensayo que pueden beneficiarse del uso de herramientas tecnológicas actuales. Sin embargo, desde la metodología P.E.R.C.A.T.O., nos centraremos en tres aspectos clave: Gestión eficiente de datos, Simulación de modelos y análisis de datos, y Preservación de datos y acceso libre a la información.

4.7.1. Gestión eficiente de datos

Contar con una plataforma de gestión de datos es de vital importancia ya que el uso de formularios electrónicos no solo agiliza el proceso de recopilación de datos, sino que también minimiza los errores de entrada, preserva la anonimización y el cegado durante el estudio, y permite la estandarización de los datos recopilados. Además la mayoría de las plataformas cuentan con características para el control de calidad de los datos, como validaciones lógicas, reglas de derivación y cálculos automáticos. Estas funcionalidades permiten a los investigadores asegurarse de que los datos recopilados sean coherentes y confiables, lo que es esencial para realizar análisis precisos y extraer conclusiones válidas. Dentro de las plataformas de gestión de datos tenemos REDCap, castorEDC, clindexEDC o TrialKit, entre otros.

4.7.2. Simulación de modelos y análisis de datos

Las herramientas de programación desempeñan un papel fundamental en la investigación clínica, proporcionando capacidades avanzadas de análisis de datos y modelado. Dos de las herramientas más utilizadas en este ámbito son los lenguajes de programación R y Python. El lenguaje R es ampliamente reconocido y utilizado en la investigación clínica debido a su potencia y versatilidad para el análisis estadístico. R ofrece una amplia variedad de paquetes y librerías especializadas que permiten a los investigadores realizar análisis complejos de datos clínicos. Estas capacidades incluyen desde análisis descriptivos básicos hasta análisis de supervivencia, regresión y modelado predictivo. Su naturaleza de código abierto y la comunidad de usuarios activa también contribuyen a su popularidad, ya que se comparten constantemente nuevos métodos y técnicas estadísticas.

Por otro lado, Python ha ganado una gran relevancia en la investigación clínica debido a su amplio espectro de aplicaciones en ciencia de datos. Python cuenta con una gran cantidad de librerías especializadas, como NumPy, Pandas y SciPy, que permiten realizar análisis estadísticos, manipulación de datos y modelado. Además, Python ofrece una sintaxis clara y legible, lo que facilita el desarrollo y mantenimiento de código. Asimismo, Python es muy utilizado en el desarrollo de algoritmos de aprendizaje automático (machine learning) y análisis de imágenes médicas, lo que proporciona herramientas poderosas para el diagnóstico y tratamiento clínico.

Tanto R como Python ofrecen capacidades de integración con otras herramientas y bases de datos, lo que permite una gestión eficiente de los datos clínicos y la automatización de tareas. Estos lenguajes de programación también son utilizados para la simulación de modelos en la investigación clínica, permitiendo evaluar el impacto de diferentes escenarios y la eficacia de tratamientos.

4.7.3. Preservación de datos y acceso libre a la información

En el ámbito de la investigación, estas dos necesidades se resuelven con la creación de un repositorio. Un repositorio de datos proporciona un espacio seguro y accesible para almacenar y compartir los datos recopilados durante un estudio clínico. Al almacenar los datos de manera adecuada y segura, se evita el riesgo de pérdida o corrupción de los mismos. Esto es esencial tanto para futuras investigaciones como para el cumplimiento de requisitos éticos y normativos, ya que los datos pueden ser auditados y verificados en cualquier momento. Además, un repositorio facilita el acceso y el intercambio de datos. Almacenar los datos en un lugar centralizado y accesible permite que otros investigadores y profesionales de la salud puedan acceder a ellos, lo que fomenta la colaboración, la reproducibilidad de los estudios y la generación de nuevos conocimientos. Esto también ayuda a evitar la duplicación de esfuerzos y a maximizar la utilidad de

los datos recopilados. Otra ventaja de utilizar un repositorio es la transparencia y la apertura en la investigación clínica. Al compartir los datos en un repositorio, se promueve la rendición de cuentas y se facilita la verificación de los resultados por parte de la comunidad científica. Esto contribuye a fortalecer la confianza en la investigación y a mejorar la calidad de los estudios clínicos. Afortunadamente, existen varias páginas web que brindan repositorios para el almacenamiento y el intercambio de datos de investigación clínica. Algunos ejemplos destacados son: Dryad¹, Figshare² y Open Science Framework³.

4.8. O: Outcomes (Variables de salida)

La correcta definición de las variables de salida en un estudio clínico es de vital importancia, ya que influye en la calidad y validez de los resultados obtenidos. Estas variables representan los resultados o los indicadores que se miden para evaluar el impacto de una intervención o tratamiento en los participantes del estudio. Al definir las adecuadamente, se asegura que se capturen de manera precisa los aspectos clínicos relevantes y se maximice la utilidad de los recursos invertidos en la investigación.

En primer lugar, es esencial definir claramente las variables de salida primarias, aquellas que son de mayor relevancia y que están directamente relacionadas con los objetivos del estudio. Estas variables primarias suelen ser los indicadores clave de eficacia o seguridad de un tratamiento, como la tasa de respuesta al medicamento, la supervivencia libre de enfermedad o la reducción en los síntomas. Al enfocar los recursos y esfuerzos en medir de manera precisa estas variables principales, se garantiza que los resultados sean sólidos y confiables, brindando evidencia científica sólida para la toma de decisiones clínicas.

Además de las variables de salida primarias, es importante considerar también las variables de salida secundarias. Estas variables complementarias permiten obtener información adicional y enriquecer los análisis realizados en el estudio clínico. Poder medir y analizar variables de salida secundarias puede ayudar a explorar otros aspectos de interés, identificar posibles efectos secundarios o patrones inesperados, y generar nuevas hipótesis o líneas de investigación. Aprovechar al máximo los recursos del estudio implica no limitarse únicamente a las variables primarias, sino también incluir medidas adicionales que puedan brindar una perspectiva más completa y valiosa de los resultados obtenidos.

La definición precisa y completa de las variables de salida, tanto primarias como secundarias, debe realizarse antes del inicio del estudio clínico. Esto implica establecer criterios claros y objetivos para su medición, así como definir los métodos y procedimientos que se utilizarán. Además, es fundamental garantizar la estandarización en la recolección y el registro de los datos, lo que permitirá una comparación y análisis adecuados.

5. Resultados

5.1. Estudio de caso: Protocolo PRP-BXD

A modo de evaluación de la metodología P.E.R.C.A.T.O., se expone el caso de diseño, implementación y gestión de un estudio clínico desarrollado en el Hospital público de la Baxada “Doctora Teresa Ratto” de la Ciudad de Paraná, en conjunto con el IBB-UNER-CONICET. El ensayo involucra Plasma Rico en Plaquetas, un tratamiento regenerativo autólogo el cuál brinda una alternativa segura y económica a los esquemas farmacológicos convencionales.

1. <https://datadryad.org/>

2. <https://figshare.com/>

3. <https://osf.io/>

5.2. P: Problema, necesidad y solución

A raíz de discusiones establecidas entre profesionales de los distintos organismos e institutos que conforman el estudio en cuestión, surge una problemática regional concreta: En el Hospital de la Baxada existe un gran número de pacientes que llegan a la institución con diagnóstico de artrosis, principalmente de rodilla, aquejando fundamentalmente dolor y falta de funcionalidad de la articulación. Los esquemas farmacológicos convencionales no siempre tienen una respuesta satisfactoria, por lo que surge la necesidad de explorar nuevos tratamientos que contemplen una buena tasa de respuesta y a su vez impliquen un costo reducido para el sistema de salud público. Luego de búsqueda bibliográfica y comunicación con expertos del tema, surge la posibilidad de evaluar el tratamiento de inyecciones intra-articulares de Plasma Rico en Plaquetas (PRP), una terapia emergente con resultados satisfactorios, segura (ya que utiliza sangre del propio paciente) y económica frente a las demás ofertas de tratamiento. Esta solución implica, entre otros aspectos, lograr definir una modalidad de terapia factible y estandarizada en el hospital.

5.3. E: Equipo de trabajo

Si bien en el apartado descriptivo de la metodología se detallaron los roles esenciales dentro de un estudio clínico, cada uno tiene sus particularidades que requieren roles específicos dentro del mismo. En este caso, tenemos por un lado la preparación del producto terapéutico y por otro la realización de mediciones específicas (que se detallará en el apartado Outcomes) que involucran conocimientos especializados. A partir de estas consideraciones, el equipo de trabajo conformado fue el siguiente:

- Investigador Principal: Doctor Lic. en Ciencias Biológicas
- Coordinación: Bioingeniero
- Tratamiento y evaluación clínica: Médicos
- Extracción de sangre: Extraccionista
- Preparación del producto y análisis bioquímicos: Bioquímica
- Mediciones biomecánicas: Bioingeniero
- Mediciones de muestras por espectrometría: Doctora Lic. en Ciencias Biológicas
- Mediciones generales: Bioingeniero
- Análisis de datos: Doctores especialistas en Bioestadística, Bioingenieros

5.4. R: Recursos y logística

Siguiendo los lineamientos de la metodología, el estudio está en el marco de un convenio de trabajo en conjunto entre el Hospital de la Baxada y el Instituto IBB-CONICET, obedeciendo la filosofía de promover la interacción entre el espacio académico y establecimientos de asistencia médica del Estado. En concreto, la infraestructura para el desarrollo del estudio es brindada por el Hospital, mientras que las fuentes económicas para adquisición de insumos, equipamiento necesario que no esté disponible en el Hospital, capacitación y otros surgen específicamente de un subsidio de aproximadamente ARS\$ 3.000.000 brindado por CONICET a institutos emergentes denominado "PUE-023-2020" destinado a estudios relacionados al tratamiento de artrosis. Otros servicios externos que escapan a las capacidades tecnológicas del Hospital son brindados por otros institutos especializados de CONICET. Ejemplo de esto último es el almacenamiento de muestras en congelación profunda en el INTEC-CONICET y el análisis de las mismas en el IMEX-CONICET.

5.5. C: Capacitación de los Recursos Humanos

Se realizaron las siguientes capacitaciones con el propósito de fortalecer los conocimientos del equipo de trabajo:

- Capacitación en fundamentos y aplicación de PRP
- Capacitación General sobre Investigación Clínica (Aspectos éticos y Procesos)
- Capacitación en Ciencia de Datos
- Capacitación en lenguaje R y Python

5.6. A: Adecuación a aspectos normativos y éticos, estándares metodológicos y procedimientos

5.6.1. Aspectos normativos y éticos

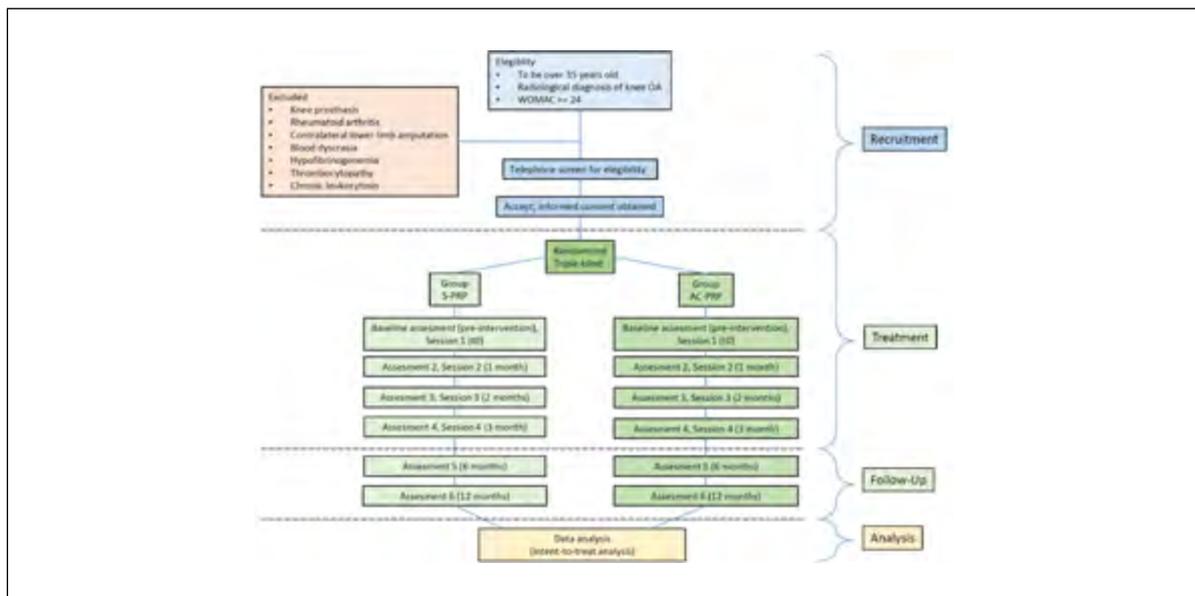
Se desarrolló el protocolo del estudio clínico en base a la disposición 6677/2010 de ANMAT y considerando la Declaración de Helsinki. El protocolo cuenta con las siguientes aprobaciones nacionales e internacionales:

- Aprobación del protocolo por parte del Comité de Ética Independiente del Instituto Para la Investigación de Entre Ríos, dependiente del Comité de Bioética del Ministerio de Salud de Entre Ríos
- Registro del protocolo en el ReNIS (Número de registro IS004027)
- Registro del protocolo en ClinicalTrials.gov (ID: NCT05825105)

5.6.2. Estándares metodológicos

El Protocolo del estudio se realizó siguiendo los lineamientos STROBE⁴ y SPIRIT⁵. En la Figura 2 se ilustra el esquema del estudio, mientras que en la Tabla 1 se detalla el diagrama de Gantt del mismo. El estudio comprende 2 brazos con diferentes modalidades de tratamiento de PRP, aplicado durante 4 sesiones y con un seguimiento completo de 12 meses desde el inicio de tratamiento de cada participante. Las mediciones que se realizarán durante cada visita del participante se detalla en el apartado de Outcomes.

FIGURA 2. Diagrama de flujo del diseño experimental del estudio



4. <https://www.strobe-statement.org/checklists/>
5. <https://www.spirit-statement.org/>

TABLA 1. Diagrama de Gantt de las instancias del estudio

	STUDY PERIOD							
	Pre-allocation		Post-allocation					
	Enrolment	Allocation	First session (Baseline)	Second session	Third session	Fourth session	Follow-up	
TIMEPOINT	-12	-1	0	1 month	2 months	3 months	6 months	12 months
ENROLMENT:								
Eligibility screen	X							
Informed consent	X							
Allocation		X						
INTERVENTIONS:								
S-PRP			←————→					
AC-PRP			←————→					
ASSESSMENTS:								
Demographic information			X					
Radiographic imaging		X						X
WOMAC	X		X	X	X	X	X	X
LEFS			X	X	X	X	X	X
MIS			X	X	X	X	X	X

5.6.3. Documentación de Procedimientos

Se realizó un manual con los procedimientos correspondientes a las actividades del estudio. La Figura xx esquematiza los procedimientos y su orden jerárquico dentro del estudio.

5.7. T: Tecnología

5.7.1. Gestión eficiente de datos

Dentro de las alternativas disponibles, se optó por la utilización de la plataforma RedCap. En la misma, se implementó un sistema de registro de los datos de entrada y de salida, además de un sistema de anonimización y aleatorización de participantes. En la Figura 3 y 4 se observa la implementación de este sistema.

FIGURA 3. Apartado de configuración de cuestionarios de RedCap

Formulario actual: **Participante Variables Entrada** Vista previa de este formulario

[Agregar un campo](#) [Agregar una matriz de campos](#) [Importar del Banco de campos](#)

Variable: id_visible
Numero de participante: [Ver la ecuación](#)

[Agregar un campo](#) [Agregar una matriz de campos](#) [Importar del Banco de campos](#)

Variable: nombre
Nombre
 * Campo requerido:

[Agregar un campo](#) [Agregar una matriz de campos](#) [Importar del Banco de campos](#)

Variable: apellido
Apellido
 * Campo requerido:

[Agregar un campo](#) [Agregar una matriz de campos](#) [Importar del Banco de campos](#)

Variable: edad
Fecha de nacimiento
 * Campo requerido: Hoy D-M-Y

[Agregar un campo](#) [Agregar una matriz de campos](#) [Importar del Banco de campos](#)

Variable: edad_calculada
Su edad es de: [Ver la ecuación](#)

FIGURA 4. Formularios realizados en RedCap

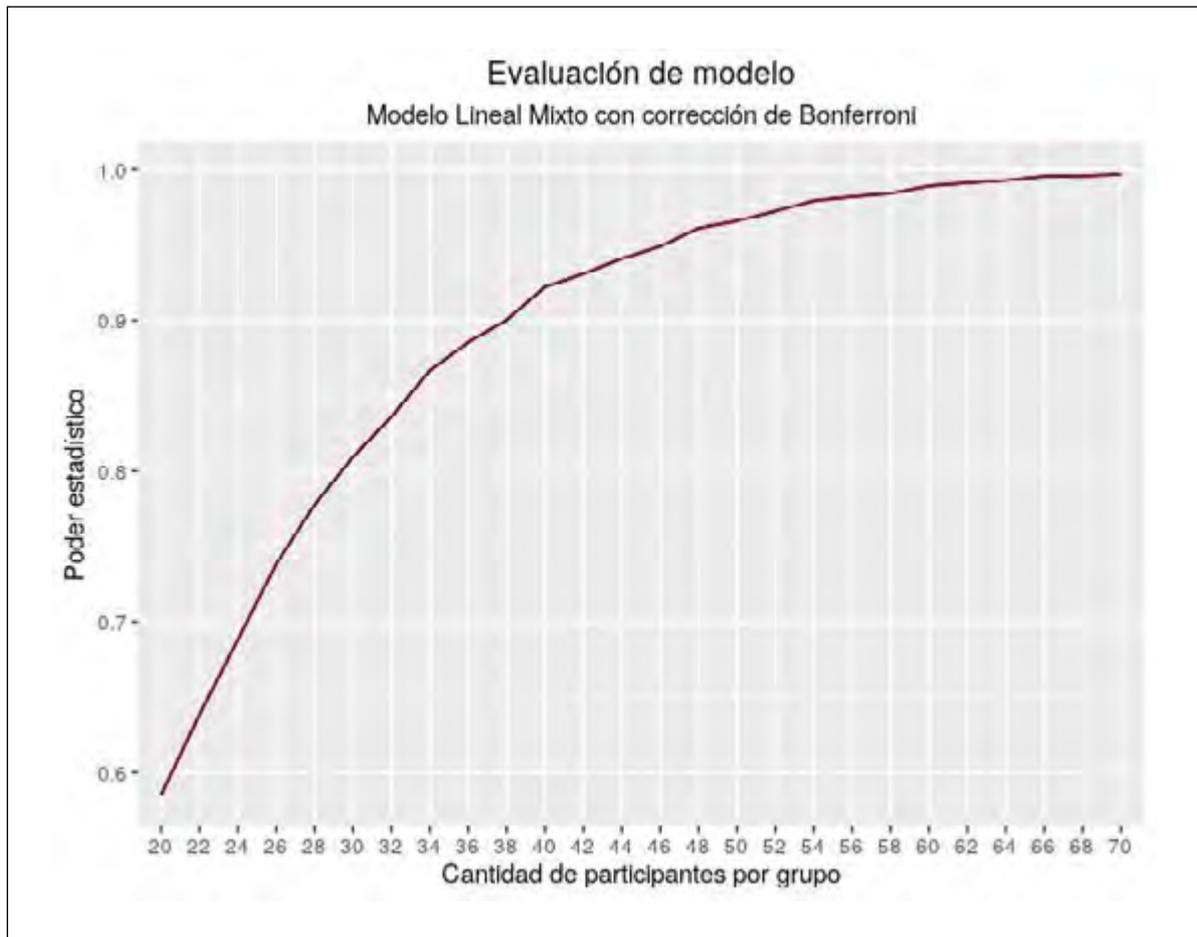
sando solo el navegador web. NOTA: mientras esté en el entorno de desarrollo, todos los cambios tendrán efecto inmediato, en tiempo real.

Formularios de entrada de datos		Opciones de formulario:		Opciones de la encuesta	
+ Crear	un formulario nuevo desde cero	Lógica de visualización de f	Cola de encuestas	Auto Invitation opt	
Importar	un instrumento nuevo oficial de la Librería compartida de REDCap	Iniciar sesión	Notificaciones en la en		
Cargar	Instrumento ZIP de otro instrumento/usuario o Librerías externas				
Nombre del formulario	Campo	Ver PDF	Habilitado encuesta	Acciones al formul.	Opciones relacionadas con la er
Inicio de Registro	4			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Participante Variables Entrada	14			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Participante Ipaq Aptitud Física	9			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Participante Womac	24			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Participante_LEFS	20			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Evaluador_campos_calculados	11			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Evaluador_Biomecanicas	4			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Evaluador_COP	4			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Evaluador_Bioquimicas	3			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Evaluador Tratamiento	6			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Evaluador_tratamiento_post	3			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.
Comunicacion Telefónica	5			Elija una acción	Ajustes de encuesta + Invitac.

5.7.2. Simulación de modelos y análisis de datos

Se utilizó el lenguaje R, mediante el IDE RStudio, para la simulación del estudio y el cálculo de tamaño de muestra, representado en la Figura 5, y la creación de la tabla de aleatorización necesaria para el módulo de aleatorización del RedCap.

FIGURA 5. Simulación de tamaño de muestra realizado en R



5.7.3. Preservación de datos y acceso libre a la información

Se creó un repositorio en la página de Open Science Framework⁶ en donde se cargaron los scripts preliminares e información del estudio. Este repositorio, además, alojará los datos recogidos durante el desarrollo del ensayo.

5.8. O: Outcomes (Variables de salida)

5.8.1. Variable de salida primaria

Al momento de definir la variable de salida primaria, se consideran las herramientas de evaluación típicas en la literatura a partir de estudios similares que evalúan tratamientos en artrosis. De aquí surge la utilización del cuestionario WOMAC como variable de salida primaria. Este cuestionario evalúa la sintomatología

6. https://osf.io/nkm3v/?view_only=4e754432fbd644948bo7c39554d7dba6

y la discapacidad física de personas con artrosis. Su utilidad reside en la capacidad de evaluar cambios clínicos percibidos por el paciente en su estado de salud como resultado de una terapia.

5.8.2. Variable de salida secundaria

Bajo la misma modalidad de implementación que el cuestionario WOMAC, los participantes deberán completar el cuestionario LEFS (Lower Extremity Functional Scale). El LEFS es un cuestionario autoadministrado, creado para evaluar el estado funcional en pacientes con una amplia variedad de condiciones musculoesqueléticas del miembro inferior, a diferencia del WOMAC, el cual está centrado en la patología. Como variable predictora secundaria objetiva, se utilizará la máxima fuerza isométrica (MFI) del cuádriceps de los participantes, las pruebas biomecánicas Five Times - Sit To Stand (FT-STs) y Time Up and Go (TUG). El propósito de estas variables secundarias es la de aportar una evaluación objetiva paralela a la convencional de las encuestas.

Por último, otros objetivos serán evaluar la correlación entre el efecto clínico del PRP sobre el dolor y la concentración plaquetaria del producto terapéutico aplicado, así como las variables demográficas recogidas y el grado de afectación radiológica a partir de una radiografía realizada antes de comenzar el tratamiento y otra al final del periodo de seguimiento. También se realizará un estudio proteómico de las muestras de PRP a partir de la técnica MALDI-TOF. Estas últimas variables secundarias, si bien tienen un alcance exploratorio y no confirmatorio, tienen el propósito de realizar un aprovechamiento óptimo de los recursos del estudio y poder identificar nuevas hipótesis de estudio y líneas de investigación.

6. Lecciones aprendidas

Consideramos que la metodología P.E.R.C.A.T.O, si bien cuenta con matices ampliamente mejorables, obra de precedente para orientar la Investigación Clínica en la región hacia un servicio brindado por la comunidad científica que pretenda, como objetivo primordial, aportar soluciones concretas y realistas a las problemáticas socio-sanitarias de la población, sin necesidad de abstraerse del marco académico que solicita un constante avance en el conocimiento de las ciencias básicas y aplicadas. Entendemos que nuestra metodología no pretende establecerse de manera disruptiva como una “solución mágica” o que no se haya pensado antes, sino que creemos que es una fórmula elaborada a partir de piezas ya existentes, de conocimiento amplio en la comunidad científica, pero enhebradas con un sentido estructural que comprometa a los actores con la sociedad mediante una filosofía de trabajo integral, interdisciplinario, y con compromiso con el ámbito que nos rodea.

Referencias bibliográficas

- Centro de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud (CIDIS). (2022, 3 de agosto). <http://boletin.scyt.uner.edu.ar/centro-de-investigacion-desarrollo-e-innovacion-en-salud-cidis/>
- Doval, H. C. (2014). Necesitamos una investigación clínica útil, ¿Cómo cambiar para que sea de valor? *Revista Argentina de Cardiología*, 82(3), 254-260. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v82.i3.4365>
- Elger, B. S., Lavindrasana, J., Lo Iacono, L., Müller, H., Roduit, N., Summers, P. y Wright, J. (2010). Strategies for health data exchange for secondary, cross-institutional clinical research. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 99(3), 230-251. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.12.001>
- Galbraith, K., Ward, A. y Heneghan, C. (2017). A real-world approach to Evidence-Based Medicine in general practice: A competency framework derived from a systematic review and Delphi process. *BMC*

- Medical Education*, 17(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s12909-017-0916-1>
- Hernández Sampieri, R. (2014). *Metodología de la Investigación* (Sexta). McGrawHill.
- Jar Ana M. (2010). Trabajo interdisciplinario e interinstitucional: Ser o no ser. *Revista argentina de microbiología*, 42(1), 1-3.
- Marincola, F. M. (2003). *Translational Medicine: A two-way road*.
- MINCYT. (2021). *Investigación y desarrollo en empresas dedicadas a la investigación clínica*. <https://www.argentina.gob.ar/ciencia/indicadorescti/documentos-de-trabajo/empresario>
- Normativa. (2018). *Argentina.gob.ar*. <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/normativa>
- Romero, L. A. (2014). *La investigación clínica médica en la Argentina: De la autonomía a una progresiva orientación política sobre su ejercicio profesional y sus agendas de investigación*.
- Sajdak, R., Trembath, L. y Thomas, K. S. (2013). The Importance of Standard Operating Procedures in Clinical Trials. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 41(3), 231-233. <https://doi.org/10.2967/jnmt.113.121467>
- Shrestha, B. y Dunn, L. (2020). The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *Journal of Nepal Health Research Council*, 17(4), 548-552. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v17i4.1042>
- Simera, I., Moher, D., Hirst, A., Hoey, J., Schulz, K. F. y Altman, D. G. (2010). Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: Reporting guidelines and the EQUATOR Network. *BMC Medicine*, 8(1), 24. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-24>
- Stokes, D. E. (1997). *Pasteur's Quadrant—Basic Science and Technological Innovation*. Brookings Institution Press.
- WHO (2023). *ICRTP Registry Network. Primary registries*. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>