



**CENCOMED (Actas del Congreso), jorcienciapdcl2023, (mayo 2023) ISSN 2415-0282**

Conducción y monitoreo del ensayo clínico fase IV con Salbutamol hidrofluoroalcano en pacientes con asma persistente

MSc. Yuliet Bermudez Hernández<sup>1</sup>. Máster en Farmacia Clínica. Lic. en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Agregado. [yuliet@cencec.sld.cu](mailto:yuliet@cencec.sld.cu) Tel. 2164225. Asistente de Investigación Clínica.

MSc. Yisel Ávila Albuerne<sup>1</sup>. Máster en Farmacología. Lic. en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Auxiliar. [yisel@cencec.sld.cu](mailto:yisel@cencec.sld.cu) Tel. 2164226. Gerente de Proyecto.

#### **Instituciones que auspician el trabajo:**

<sup>1</sup>Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ave 5ta A e/ 60 y 62 Miramar, Playa. CP 11300. La Habana, Cuba.

#### **Resumen**

El presente trabajo describe la conducción y monitoreo del ensayo clínico “Evaluación de la aceptabilidad del inhalador de dosis metrada salbutamol hidrofluoroalcano, a 100 µg, en el tratamiento del asma persistente”. **Métodos:** Se realizó un estudio exploratorio fase IV, no comparado, no aleatorizado, multicéntrico, abierto y con un único esquema de tratamiento, de forma ambulatoria, donde se evaluó la aceptabilidad del salbutamol hidrofluoroalcano, a 100 µg, en pacientes asmáticos persistentes. En la conducción y monitoreo del ensayo clínico participó un equipo de trabajo, integrado por farmacéuticos, médicos especialistas en farmacología, informáticos y matemáticos, del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos quienes se desempeñaron como gerentes de proyecto, asistentes de investigación clínica, coordinadores provinciales de ensayos clínicos, responsables de distribución de insumos, responsables del manejo de datos, operadores de datos, y responsables del procesamiento y análisis estadístico. Se realizó un análisis de la conducción y monitoreo del ensayo clínico, así como del manejo de datos, el procesamiento estadístico y la confección del informe final. **Resultados:** Las visitas de contacto inicial y evaluación inicial facilitaron la selección de los 12 sitios clínicos del país,

así como de los investigadores que participaron en la evaluación, inclusión y tratamiento de los 108 pacientes incluidos en el ensayo clínico. En la etapa de planificación el centro promotor y el departamento de insumos del CENCEC planificaron los recursos necesarios (insumos médicos y no médicos) para cada etapa del estudio. Se realizaron 12 visitas de inicio y 83 visitas de control de calidad en el periodo de ejecución del estudio, en las cuales se verificó la trazabilidad y confiabilidad de la información reportada. Se confeccionó un informe final, con los resultados generados del manejo de datos y procesamiento y análisis estadístico realizado en el estudio, discutido en taller con los investigadores. **Conclusión:** La metodología aplicada en la conducción y monitoreo del ensayo clínico, contribuyó a una mejor ejecución del ensayo clínico y a la credibilidad de los datos obtenidos.

**Palabras claves** Ensayo clínico, conducción, ejecución, monitoreo.

## Introducción

El asma es considerada un problema de salud a nivel mundial por la magnitud que alcanza en términos de morbilidad y mortalidad.<sup>1,2,3,4</sup> Existe un estimado de 300 millones de personas afectadas por la enfermedad, lo cual se corresponde entre 1 y 18% de la población mundial.<sup>5</sup> La prevalencia aumenta globalmente un 50 % cada década, pronosticando incrementos de otros 100 millones de pacientes antes del año 2020.<sup>6</sup> En estudios epidemiológicos realizados a escala mundial se observó una gran variabilidad de un país a otro e incluso, entre regiones de un mismo país.<sup>7,8,9,10,11</sup> Anualmente las muertes por asma están estimadas en 250 000 personas.<sup>5,6,12</sup> En Cuba, el asma es también una enfermedad frecuente y en ascenso. Según estudios epidemiológicos la padece el 13% de la población y los niños de seis a siete años de edad son los más afectados por la enfermedad.<sup>13</sup> En el 2013, la prevalencia del asma reportada fue 94% por cada 1000 habitantes, 91% en el sexo masculino y 96.9% en el sexo femenino.<sup>14</sup>

El asma es un trastorno crónico inflamatorio de las vías aéreas en el cual numerosas y diversas células y elementos celulares tienen un papel significativo. La inflamación crónica está asociada con hiperreactividad de las vías aéreas que conduce a episodios recurrentes de sibilancia, disnea, opresión torácica, y tos, particularmente en las noches y temprano en las mañanas. Estos episodios están frecuentemente asociados a una difusa pero variable obstrucción del flujo aéreo dentro del pulmón, que en la mayoría de los casos es reversible, tanto espontáneamente como con tratamiento.<sup>5</sup>

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad, tanto en su vertiente de controlar los síntomas diarios como para prevenir las exacerbaciones y la pérdida progresiva de función pulmonar y reducir su mortalidad, lo que se puede alcanzar en la mayoría de pacientes con un tratamiento adecuado y medidas de supervisión, control ambiental y de educación del asma.<sup>5,7</sup> Los fármacos empleados con mayor frecuencia para el tratamiento del asma son los broncodilatadores  $\beta$  agonistas de acción corta (salbutamol), esteroides inhalados (beclometasona, budesonida, fluticasona), antiinflamatorios no esteroideos (cromoglicato disódico, nedocromil sódico), broncodilatadores anticolinérgicos (bromuro de ipratropio y oxitropio), broncodilatadores  $\beta$  agonistas de acción prolongada (salmeterol y formoterol).<sup>5,7,15,16,17,18,19</sup>

En respuesta a las preocupaciones ambientales acerca del impacto de los propelentes clorofluorocarbono (CFC) en el medio ambiente, desde 1997, en el mundo se ha llevado a cabo una estrategia de reemplazo de los freones 11 y 12 (CFC), evaluándose potenciales propulsores sin CFC que pudieran ser usados con seguridad y eficacia en los inhaladores de dosis metrada (IDM). En el transcurso de este extenso análisis los hidrofluoroalcanos (HFA), específicamente el 134a y 227ea, han resultado ser los únicos propulsores apropiados para el uso farmacéutico. Los HFA no agreden la capa de ozono, y han sido ensayados clínicamente con éxito como solvente y propelentes en aerosoles presurizados de salbutamol, salmeterol, dipropionato de beclometasona y anticolinérgicos. Esta transición tecnológica hacia los IDM libres de CFC ha pasado por varios estudios clínicos en otros países, los cuales han comparado ambos propelentes (CFC y HFA) in vitro e in vivo, con un comportamiento idéntico.<sup>20</sup>

En Cuba para dar cumplimiento a la estrategia del Protocolo de Montreal de la protección de la capa de ozono, la Oficina Técnica de Ozono, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y el laboratorio AEROFARMA solicitaron en el 2005 al Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) el diseño del ensayo clínico para evaluar la aceptabilidad del nuevo IDM de salbutamol HFA en el paciente asmático adulto.

El diseño, conducción y gestión del desarrollo de ensayos clínicos (EC), tanto nacional como internacional es la misión fundamental del CENCEC desde su creación en el año 1991 en Cuba. Para ello cuenta con una infraestructura constituida por los departamentos de Asuntos Regulatorios, Información Científica, Ensayos Clínicos, Diseño y Análisis Estadístico, Insumos, Economía, entre otros, y dispone de Procedimientos Normalizados de Trabajo para cada una de las actividades de cada etapa por la que transita un EC, e igualmente se apoya en regulaciones emitidas tanto por la agencia regulatoria cubana, Centro para el Control de la Calidad de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), como por la de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) y la Europea, European Medicines Agency (EMA).<sup>21,22</sup>

Partiendo de todo lo expresado anteriormente el objetivo del presente trabajo es describir la conducción del ensayo clínico “Evaluación de la aceptabilidad del IDM salbutamol HFA, a 100 microgramos, en el tratamiento del asma persistente”.

## **Métodos**

El monitoreo de un EC consiste en la realización de visitas a los sitios clínicos de investigación en las diferentes etapas del EC con el objetivo de vigilar el progreso del mismo y asegurar que se esté realizando de acuerdo con el protocolo de estudio, los procedimientos normalizados de trabajo, las BPC y los requisitos pertinentes. Se ejecutó un EC exploratorio fase IV, no comparado, no aleatorizado, multicéntrico, abierto y con un único esquema de tratamiento, de forma ambulatoria, en el cual se evaluó la aceptabilidad del IDM salbutamol HFA, a 100 µg, en el tratamiento del asma persistente. Se incluyeron 108 pacientes entre 18 y 65 años, se les solicitó el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes que estuvieran usando otro broncodilatador, con trastornos psiquiátricos severos u otros trastornos funcionales del Sistema Nervioso Central o Sistema Nervioso Periférico, con enfermedades del grupo del colágeno, con hipertensión arterial descompensada, con enfermedades cardíacas descompensadas, con hipertiroidismo descompensado, que padezcan de fibrosis quísticas, con hipersensibilidad al salbutamol u otro componente de la formulación, diabéticos y mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o puerperio. El protocolo de investigación y el resto de la documentación del EC cumplieron con las directrices de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en Cuba, los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Declaración de Helsinki).<sup>21,23</sup>

Los Comités de Ética para la Investigación (CEI) de los sitios clínicos que participaron en el EC aprobaron el protocolo del estudio. El EC se inició cuando se obtuvo por escrito el autorizo del MINSAP y se notificó al CECMED.

Se seleccionaron 12 sitios clínicos, Enrique Cabrera, Calixto García, Clínico Quirúrgico de 10 de Octubre, Salvador Allende y Benéfico Jurídico de La Habana, Faustino Pérez de Matanzas, Gustavo Aldereguía Lima de Cienfuegos, Arnaldo Milián Castro de Villa Clara, Manuel Ascunce Domenech de Camagüey, Vladimir I Lenin de Holguín, Juan Bruno Zayas y Saturnino Lora ambos de Santiago de Cuba, con los respectivos equipos de investigadores incluyendo el personal de farmacia, al ser los co-investigadores responsables del control, conservación y dispensación de los IDM salbutamol HFA, a través del cumplimiento de los procedimientos descritos en el protocolo.

Se planificó y organizó el taller de unificación de criterios, el 27 de septiembre del 2011, en el que participó una representación de cada sitio clínico, el equipo de trabajo del CENCEC explicó cómo proceder para la selección, tratamiento y evolución de los pacientes a incluir en el EC teniendo en cuenta, los criterios de selección, el esquema de tratamiento, las consultas de evaluación y su periodicidad: consulta inicial, la consulta intermedia a los 14 días y la evaluación final a los 28 días de iniciado el estudio, así como el mecanismo de conservación y almacenamiento del IDM salbutamol HFA y el completamiento de los cuadernos de recogida de datos.

A los pacientes se le indicó el tratamiento ambulatorio, por vía inhalatoria, con el IDM salbutamol HFA 100µg, según la dosificación indicada en el registro del producto: 1-2 inhalaciones separadas por un minuto como mínimo y pudieron ser repetidas cada 4 ó 6 horas hasta un máximo de 8 inhalaciones en 24 horas en un período de 4 semanas (28 días). Nunca se debió aplicar más de dos veces en una hora.

La aceptabilidad fue evaluada en los 108 pacientes con asma persistentes incluidos en el estudio y el efecto broncodilatador en los 26 incluidos en los sitios clínicos que contaron con las condiciones idóneas como personal calificado y equipo de espirometría forzada para la realización de las pruebas de función ventilatoria.

La información se recogió en el cuaderno de recogida de datos (CRD; anexo del protocolo de investigación) de aceptabilidad y de efecto. Los CRD contaron con un original y una copia, siendo un ejemplar de cada sujeto recogido en las visitas de control de calidad (VCC). Los CRD estuvieron compuestos por los siguientes modelos: CRD de aceptabilidad: datos iniciales y de inclusión, evaluación inicial, evaluación intermedia, evaluación final del tratamiento, interrupción del estudio, eventos adversos y tratamiento concomitante; y CRD de efecto: Evaluación inicial en asma bronquial y evaluación de la función pulmonar.

La realización de la VCC se coordinó previamente con el equipo de investigación de cada sitio clínico para garantizar la disponibilidad de los investigadores. En cada VCC se verificaron los derechos y el bienestar de los pacientes incluidos, se evaluó el desempeño de cada investigador participante, así como la adherencia al protocolo de investigación; además, se concilió la información registrada en los registros primarios contra los datos

reportados en los CRD y se comprobaron en la farmacia la disponibilidad del IDM salbutamol HFA, el control de su dispensación y la correcta conservación.

En la etapa de manejo de datos la información contenida en todos los modelos del CRD fue introducida en bases de datos (BD) confeccionadas con este propósito en el sistema EPI- DATA.

El procesamiento estadístico se realizó mediante el sistema automatizado de cómputo SAS para Windows, versión 9.1.3.

El informe final se elaboró por el equipo de trabajo del CENCEC y los investigadores clínicos que aportaron su experiencia en la discusión de los resultados alcanzados en el estudio.

La conducción del EC abarcó desde el inicio del estudio, el 04 de octubre del 2011 hasta la entrega de la versión del informe final al promotor el 06 de agosto del 2013.

## **Resultados**

El equipo de trabajo del CENCEC integrado por asistentes de investigación clínica, gerente de proyecto, coordinadores provinciales de ensayos clínicos, y personal de los departamentos de insumos, diseño y análisis estadístico, desempeñó diversas actividades en la conducción y el monitoreo del estudio desde la etapa de planificación del EC hasta la etapa de informe final.

El monitoreo de un EC consiste en la realización de visitas a los sitios clínicos de investigación en las diferentes etapas del EC con el objetivo de vigilar el progreso del mismo y asegurar que se esté realizando de acuerdo con el protocolo de estudio, los procedimientos normalizados de trabajo, las BPC y los requisitos pertinentes. La conducción del EC implica en la etapa de planificación del ensayo, entre otras actividades, las visitas de contacto inicial y evaluación inicial donde se verificó el interés del hospital en participar en el EC, las condiciones de los servicios propuestos a participar en el estudio, así como la idoneidad y capacitación de los investigadores a seleccionar a través de sus curriculum vitae.

En la etapa de planificación el centro promotor y el departamento de insumos del CENCEC planificaron los recursos necesarios (insumos médicos y no médicos) para cada etapa del estudio. El promotor garantizó el suministro de los IDM salbutamol HFA de 100 µg para el tratamiento del asma persistente de los pacientes incluidos en el

estudio; y personal del departamento de insumos considerando el número de pacientes previstos a incluir por cada sitio clínico se responsabilizó con la distribución y entrega de dicho producto en La Habana, mientras que al resto de las provincias del país la misma se garantizó a través de la Empresa Comercializadora de Medicamento (EMCOMED).

Se planificaron y organizaron las 12 visitas de inicio, entre el 4 de octubre y el 8 de noviembre del 2011, con el equipo multidisciplinario en cada uno de los sitios clínicos, en el que se presentaron y discutieron detalladamente protocolo de investigación y anexos y se abordaron cuestiones éticas de importancia como la solicitud consentimiento informado al paciente teniendo en cuenta el uso del IDM salbutamol HFA 100 µg, producto con un nuevo propelente e, incluso, se explicaron y describieron los pasos a seguir para la comunicación de la inclusión de un paciente al departamento de investigaciones del CENCEC y la aplicación de la técnica inhalatoria por el paciente.

La VCC, realizada por primera vez al mes de realizada la visita de inicio al sitio clínico, se llevó a cabo con una frecuencia mensual en el periodo comprendido entre el 11 de octubre del 2011 y el 24 de septiembre del 2012, contabilizándose un total de 83 VCC, 6 en el año 2011 y 77 en el 2012. Durante las mismas se procedió a la verificación por gerente de proyecto y monitores, con investigadores y co-investigadores clínicos, de los siguientes aspectos: evaluación de pacientes para el EC, reporte de pacientes evaluados (total), pacientes no incluidos (iniciales, fecha y causa de no inclusión), y pacientes incluidos (iniciales, fecha de inclusión, archivo del consentimiento informado de participación en el estudio firmado y fechado, fecha de inicio de tratamiento, estado actual: en tratamiento, seguimiento, interrupción del tratamiento o del estudio). En el EC se evaluaron un total de 166 pacientes para posible inclusión, resultando de ellos 58 no incluidos.

La provincia La Habana incluyó el 40.74 % de la muestra. Los hospitales Calixto García, Arnaldo Milián, Manuel Ascunce, Vladimir I Lenin, Juan Bruno Zayas y el Benéfico Jurídico, incluyeron cada uno el 9.26 % de la muestra. Interrumpieron el estudio 7 pacientes, el 71.42 % de ellos por abandono voluntario; mientras que el 14.29 % se reportó como aparición de evento adverso (EA) y uso de otro broncodilatador.

Respecto al estado del producto en estudio, se verificaron: condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, protección de la luz solar y de otras fuentes de

calor, que no fueran pinchados, ni golpeados), acceso limitado, estado e información de la etiqueta del envase, propiedades del producto, pérdida o rotura de alguna caja y/o envase y, estado de la documentación que facilita el control de la dispensación por el co-investigador farmacéutico responsable. Para comprobar que la dispensación de los tratamientos a los pacientes fue correcta, se verificó la concordancia en cuanto a fecha de inclusión e iniciales del paciente, en el registro de incluidos y no incluidos (anexo del protocolo de investigación), la receta entregada al investigador responsable con la solicitud de tratamiento y el registro del control del producto (anexo del protocolo de investigación) completado por el investigador responsable de cada sitio.

Se entregó para cada paciente dos inhaladores, uno en el momento de la inclusión y el otro en la consulta intermedia, prevista en la 2da semana (14 días). El paciente llevó su inhalador a las consultas planificadas para los días 14 y 28 durante el tratamiento, en las cuales el investigador responsable, verificó y recogió el inhalador vacío como constancia de su utilización y el modelo de cumplimiento del tratamiento (anexo del protocolo de investigación) para el registro de la información respecto a las administraciones diarias del salbutamol HFA y a la presencia de eventos adversos, caso en que también se refirieron detalles como la fecha de inicio y fin, e interrupción; el mismo debió ser entregarse al investigador clínico en la consulta de evaluación intermedia y final, a los 14 y 28 días, respectivamente.

En las VCC se verificó el estado de la carpeta del investigador clínico, en la cual se archivó la documentación generada desde la planificación del EC hasta su terminación, protocolo de estudio, aprobación por el MINSAP, notificación al CECMED, aprobación por el CEI, convenios de trabajo entre el CENCEC y el promotor, convenio de trabajo entre CENCEC y sitio clínico, así como los consentimientos informados firmados y fechados por el paciente, testigo e investigador clínico responsable del proceso de obtención del mismo, el documento de delegación de funciones, los modelos de entrega de recursos, los curriculum vitae de los investigadores clínicos firmados y fechados, la visita de inicio y las visitas de control de calidad realizadas hasta el momento. Se identificó y se documentó la ocurrencia de alguna desviación o violación, ya fuera relacionada con la adherencia al protocolo de investigación o con la logística del EC, y la disponibilidad y revisión de historia clínica de cada paciente, documento primario, contra CRD

correspondiente, conciliándose la información reportada pues, posteriormente, la misma se introdujo en las respectivas bases de datos, fue procesada y analizada para emitir los resultados del EC.

Se confeccionaron un total de 10 BD de acuerdo a los modelos que formaban el CRD. Los datos se introdujeron de manera doble y separada por dos operadores diferentes, lo que permitió obtener dos BD con la misma información. Las BD se compararon utilizando el módulo "Validar Información duplicada" del sistema EPI-DATA. Este proceso se repitió hasta que en la comparación no se detectaron diferencias. Posteriormente, se realizó una limpieza a las BD y finalmente se realizó un control de calidad al 100% de los datos en cada BD del ensayo antes de ser liberada para el procesamiento estadístico.

El procesamiento y análisis estadístico se dividió en diferentes secciones. Un análisis de inclusión (se describió como se comportó el reclutamiento de pacientes en cada sitio clínico), un análisis exploratorio y de distribución de las variables de interés: aceptabilidad, evaluación clínica, reversibilidad del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), reversibilidad de la capacidad vital forzada (FVC), tipo de asma bronquial persistente según gravedad, sexo, edad, tiempo de evolución, crisis en la última semana, momento del día en que predominan los signos y síntomas clínicos; además, se realizó un análisis de efecto para la variable aceptabilidad así como la influencia de las variables de control en la aceptabilidad y el FEV1.

Se planificó y organizó el taller de discusión del informe final, el 20 de junio del 2013, en el que se presentaron los resultados finales a una representación de cada sitio clínico que estuvo involucrado en la ejecución del EC, en el que destacó la aceptación del IDM salbutamol HFA por 93 (86.11%) pacientes, el efecto broncodilatador se evaluó en 26 pacientes con asma persistente incluidos en los sitios clínicos de La Habana, observándose en 11 (42.31%) pacientes una respuesta significativa de la variación del FEV1 y de la FVC. En el estudio se reportaron 136 EA en 50 (46.30%) pacientes, los EA reportados con mayor frecuencia fueron la taquicardia en 27 (19.85%) pacientes, las palpitaciones en 14 (10.29%) y la cefalea en 17 (12.50%).

## **Discusión**

El CENCEC, le brinda gran importancia a la calidad de los EC con el objetivo de satisfacer las necesidades de los clientes y de otras partes interesadas y para ello se tiene implementado el Sistema de Gestión de Calidad con el compromiso de la mejora continua en el diseño y conducción de los EC, razón fundamental del primer Organización de Investigación por Contrato (CRO) de América Latina y para ello se diseñan y desarrollan EC con los estándares establecidos en el ámbito nacional e internacional, asegurar la protección a los sujetos en el estudio, un mayor rigor científico y ético así como la confiabilidad en los resultados que brinda, además de producir el efecto óptimo deseado. Durante el monitoreo el gerente de proyecto y los monitores actuaron de manera profesional, cortés, respetuosa y ético con el investigador clínico y con los miembros del equipo de investigación, de manera de no comprometer los objetivos de cada visita del ensayo. Cuando fue necesario señalar deficiencias, errores, equivocaciones y violaciones del protocolo, se realizaron con objetividad y fundamentando cada comentario y asegurando la total comprensión de los planteamientos.

El protocolo de investigación diseñado para el EC en cuestión facilitó el cumplimiento de los objetivos trazados. Se determinó un tamaño de muestra adecuado que fue completado, se tuvieron en cuenta criterios de selección y procedimientos de investigación que permitieron evaluar la aceptabilidad, el efecto y la seguridad del IDM salbutamol HFA. Durante el ensayo se constató el cumplimiento de las exigencias establecidas en el protocolo así como los requerimientos de las BPC a través de los monitoreos programados a cada uno de los sitios clínicos de investigación que permitieron supervisar los procedimientos que debieron cumplimentarse durante la evaluación de posibles pacientes a incluir, la obtención del consentimiento informado, el control del tratamiento y el completamiento de los CRD a partir de los datos primarios.

Los resultados permitieron conocer la aceptabilidad en un 86.11% de IDM salbutamol HFA por parte de los pacientes con asma bronquial persistente, así como la seguridad dada la alta proporción de eventos adversos no grave/no serio y de intensidad ligera, que se detectaron en el transcurso del estudio en las consultas de evaluación.

Para la evaluación de la función de las vías respiratorias, dadas por la realización de las pruebas funcionales ventilatorias (PFV), en los sitios clínicos Calixto García, Salvador

Allende, Instituto de Neumología, Arnaldo Milián, Manuel Ascunce, Vladimir I Lenin y Juan Bruno Zayas, se vio limitada a un grupo pequeño de pacientes pues durante la ejecución del estudio se constató que existían dificultades con la realización de pruebas y la necesidad de equipos de espirometría forzada y de especialistas con experiencia en la realización de las PFV para lograr un correcto diagnóstico de los pacientes y calidad de dichas pruebas.

La conducción y el monitoreo del EC garantizó el cumplimiento de las exigencias establecidas en el protocolo de investigación, así como los requerimientos de las BPC y, por tanto, aseguró la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes incluidos de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como la credibilidad de los datos reportados.<sup>21</sup>

### **Conclusión**

1. La metodología aplicada en la conducción y el monitoreo del EC, contribuyó a una mejor ejecución del ensayo clínico y a la credibilidad de los datos obtenidos.

### **Recomendaciones**

1. Analizar la problemática de la poca disponibilidad de equipos de espirometría para la evaluación de la función respiratoria de los pacientes a través de las pruebas funcionales ventilatorias.

### **Referencias bibliográficas**

---

<sup>1</sup> Barnes PJ; Jonson B; Klim JB. The cost of asthma. *Eur Respir J* 9:636-42, 1996.

<sup>2</sup> Weiss, KB; Gergen PJ; Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in United States. *New Engl J Med*. 326: 862-66, 1992.

<sup>3</sup> Mapp C.E et al. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Resp J.*, 7, 544, 1994.

<sup>4</sup> Goldstein R.A. *Asthma. Ann. Intern. Med.*, 121, 698, 1994.

<sup>5</sup> Bateman ED, Boulet LP, Cruz AA, et al. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.com/> Acceso septiembre 2011.

<sup>6</sup> Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The Global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report *Allergy* 2004;59(5):469-78.

<sup>7</sup> Guía española para el manejo del asma. Gema 2009. Madrid ISBN: 978-84-7989-551-8.

<sup>8</sup> Martínez Moratalla J, Alma E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, et al. Grupo Español de Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Arch Bronconeumol*. 1999; 35: 223-8.

---

<sup>9</sup> Estudio Europeo del asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Med Clin (Barc). 1996; 106(20):761-767.

<sup>10</sup> Políticas de Salud para Euskadi: Plan de Salud 2002-2010. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, editor. 2002. Vitoria-Gasteiz, Servicio central de publicaciones del Gobierno vasco.

<sup>11</sup> Base de datos del Instituto Nacional de Estadística de España. Disponible en <http://www.ine.es/inebase/cgi/um?L=0> . 2005.

<sup>12</sup> Beasley R. The Global burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.

<sup>13</sup> Varona Pérez P, García Roche RG, Díaz-Perera Fernández G, Gálvez AM, Bonet Gorbea M, Varona P. (2005): Encuesta Nacional de Asma y Enfermedades alérgicas en jóvenes. Informe Técnico. La Habana: Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM).

<sup>14</sup> Anuario Estadístico de Salud 2013. Ministerio de Salud Pública. Habana 2014.

<sup>15</sup> New Zealand Guidelines Group. The diagnosis and treatment of adult asthma. 2002. Disponible en <http://www.nzgg.org.nz/library.cfm>. Acceso julio 2004.

<sup>16</sup> Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. Med J Aust. 2003; 178(5):223-225.

<sup>17</sup> Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (1):CD002879.

<sup>18</sup> Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (1):CD003534.

<sup>19</sup> Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4):CD003271.

<sup>20</sup> Nathan RA, Rooklin A, Schoaf L, Scott C, Ellsworth A, House K, Dorinsky P. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate/salmeterol administered twice daily via hydrofluoroalkane 134a metered-dose inhaler in adolescent and adult patients with persistent asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study. Clin Ther. 2006 Jan; 28(1): 73-85

<sup>21</sup> Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Habana, Cuba: ECIMED; 2000 [citado 8 Ago 2014]. Disponible en: [http://www.cecmecmed.cu/Pages/Reg\\_DispenGen.htm](http://www.cecmecmed.cu/Pages/Reg_DispenGen.htm)

<sup>22</sup>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human\\_medicines\\_regulatory.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&mid=). Página consultada el 21/01/15.

<sup>23</sup> Asociación médica mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [citado 8 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.wma.net>