

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

Departamento de Farmacia

TRABAJO DE DIPLOMA

Título:

*Diseño del protocolo de Ensayo Clínico Fase III para
la evaluación de la eficacia y seguridad del
Dermofural® en pacientes adultos con infección
bacteriana leve en úlceras de pie diabético.*

Autor: Danielá Alfonso López

Tutores: M.Sc. Yenni González Lugo

M.Sc. Mirleida Santos Marcelo

Santa Clara, Noviembre 2023
Copyright©UCLV

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

Pharmacy Department

DIPLOMA THESIS

Title:

Design of the Phase III Clinical Trial protocol
for the evaluation of the efficacy and safety of
Dermofural® in adult patients with mild
bacterial infection in diabetic foot ulcers.

Author: Daniela Alfonso López

Thesis Director: M.Sc. Yenni González Lugo

M.Sc. Mirleida Santos Marcelo

Santa Clara, November 2023
Copyright©UCLV

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubian” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente: **Atribución-**

No Comercial- Compartir Igual



Para cualquier información contacte con:

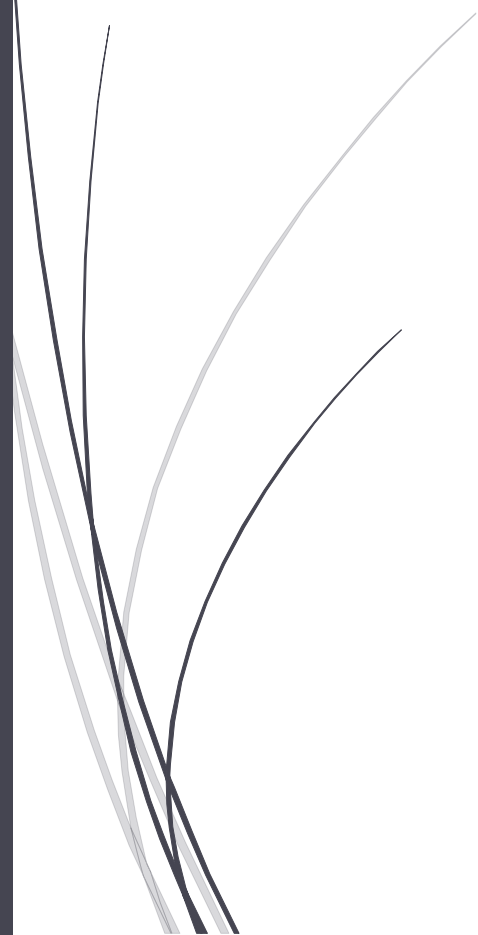
Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas.

Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419



Exergo



*Me parece haber sido solo un niño jugando en la orilla del mar,
divirtiéndose y buscando una piedra más lisa o una concha más bonita de lo
normal, mientras el gran océano de la verdad yacía ante mis ojos con todo
por descubrir.*

Isaac Newton.

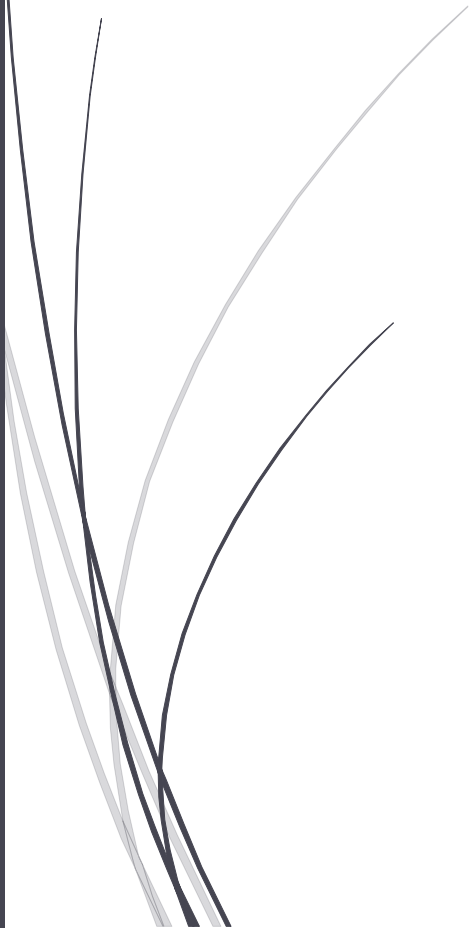


Dedicatoria

*A mi madre por su crianza y todos sus sacrificios que me han traído hoy
hasta aquí y me han convertido en la persona que soy.*



Agradecimientos



A mi madre:

Por su apoyo en todos estos años de estudio sin el cual nada hubiera sido posible, por estar siempre a mi lado en los días y noches más difíciles, por ser mi faro en el medio de las tormentas, gracias.

A Midi, Mari y Tony:

Por estar siempre presente cuando más lo he necesitado con las mejores intenciones, sin su ayuda este camino hubiese sido difícil, gracias por siempre estar.

A mis compañeras de vida universitaria (106 A):

Katerine, Daniela, Thalia, Liannis, Ana por hacer mi vida universitaria más fácil y llevadera, gracias por las risas, los llantos, las noches de desvelo, por todas las inolvidables experiencias compartidas, las quiero mucho.

A mis tutoras:

Sin sus virtudes y paciencia este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Gracias por poner sus vastos conocimientos a mi disposición y sus tan sabias orientaciones.

Al claustro de profesores de la carrera de Licenciatura en Ciencias

Farmacéuticas:

Por sus conocimientos rigurosos y precisos, estarán siempre presente en mí transitar profesional. Gracias por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación y tolerancia.



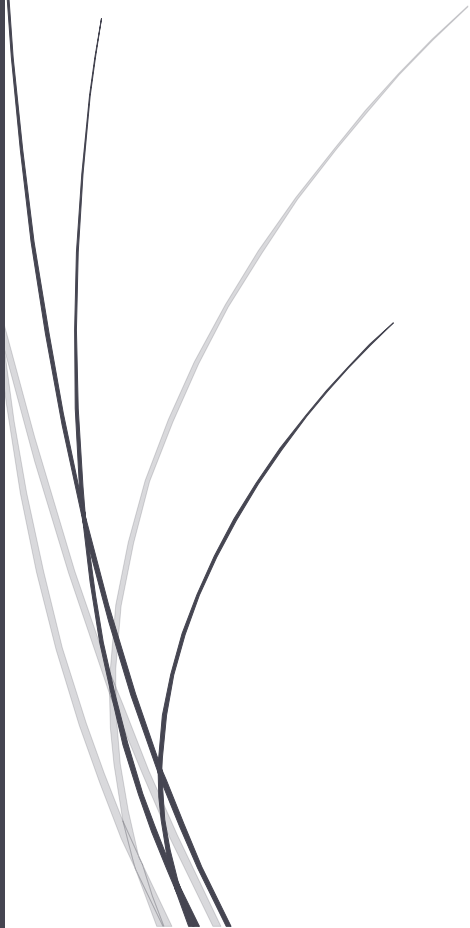
Resumen

Resumen

Las infecciones asociadas a la úlcera del pie diabético (UPD) tienen un gran impacto en la población diabética por la afectación en su calidad de vida y el riesgo de sufrir amputación. El Dermofural® es un ungüento registrado en Cuba como antimicótico, cuyo ingrediente farmacéutico activo también ha demostrado tener una actividad antibacteriana *in vitro* de amplio espectro y en el tratamiento de pacientes con infección leve asociada a UPD, el cual concluyó con resultados satisfactorios (2018). Como continuidad al desarrollo clínico del producto en esta misma patología, se propone realizar el diseño de un EC fase III que evalúe la eficacia y seguridad del Dermofural® en estos pacientes. Para ello se realizó un estudio descriptivo, con un enfoque predominantemente cualitativo entre Septiembre/2022 y Octubre/2023 en el Centro de Bioactivos Químicos (CBQ). Se emplearon un conjunto de técnicas y procedimientos de obtención, procesamiento y evaluación de la información científico-técnica y se cumplimentaron una serie de pasos previos: selección del problema de salud y de los sitios clínicos, conformación de un grupo de trabajo y el establecimiento de un cronograma de actividades. El equipo de trabajo quedó integrado por especialistas del sitio clínico principal, investigadores del centro promotor (CBQ) y del Centro Nacional Coordinador de EC. Se seleccionaron 10 sitios clínicos participantes, de ellos 9 de la Atención Primaria de Salud. El EC será adaptativo, prospectivo, controlado con placebo, a doble ciego en una primera etapa, aleatorizado, paralelo y multicéntrico. Se diseñó el protocolo del estudio Fase III según lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores vigentes.



Abstract



Abstract

Infections associated with diabetic foot ulcers (DFU) have a great impact on the diabetic population due to the impact on their quality of life and the risk of suffering amputation. Dermofural® is an ointment registered in Cuba as an antifungal, whose active pharmaceutical ingredient has also been shown to have broad-spectrum antibacterial activity in vitro and in the treatment of patients with mild infection associated with DFU, which concluded with satisfactory results (2018). . As a continuation of the clinical development of the product in this same pathology, it is proposed to design a phase III CT that evaluates the efficacy and safety of Dermofural® in these patients. For this purpose, a descriptive study was carried out, with a predominantly qualitative approach between September/2022 and October/2023 at the Center for Chemical Bioactives (CBQ). A set of techniques and procedures for obtaining, processing and evaluating scientific-technical information were used and a series of previous steps were completed: selection of the health problem and clinical sites, formation of a working group and the establishment of a schedule of activities. The work team was made up of specialists from the main clinical site, researchers from the promoting center (CBQ) and the National Coordinating Center for CD. 10 participating clinical sites were selected, 9 of them from Primary Health Care. The CT will be adaptive, prospective, placebo-controlled, double blind in the first stage, randomized, parallel and multicenter. The Phase III study protocol was designed according to what is established in Good Clinical Practices and current regulatory requirements.



Índice



Índice

Introducción.....	1
Capítulo I: Marco teórico referencial de la investigación	4
1.1. Investigación clínica. Ensayos clínicos	4
1.1.1. Diseños en los EC.....	5
1.1.2. Protocolo de Investigación	6
1.1.3. Elaboración y estructura del Protocolo	8
1.1.4. Aspectos éticos.....	9
1.1.5. Desviaciones del protocolo	10
1.2. Diabetes mellitus y Pie diabético	11
1.2.1. Concepto y epidemiología.....	11
1.2.2. Clasificación de las UPD infectadas.....	13
1.2.3. Diagnóstico clínico y microbiológico de UPD infectadas.....	14
1.2.4. Tratamiento de UPD infectadas	15
1.3. Dermofural®.....	17
1.3.1. Datos generales.....	17
1.3.2. Estudios Preclínicos.....	18
1.3.3. Estudios Clínicos	20
Capítulo II: Materiales y métodos	25
2.1. Diseño general de la investigación.	25
2.2. Tipo y método de investigación	25
2.3. Concepción del estudio.....	25
2.3.1. Revisión Bibliográfica.....	25
2.3.2. Acciones previas al diseño del protocolo	26
2.3.3. Diseño y elaboración del protocolo	27
2.4. Consideraciones éticas de la investigación	28
Capítulo III: Resultados y discusión.....	29
3.1. Tipo y método de investigación.....	29
3.2. Concepción del estudio	29
3.2.1. Revisión bibliográfica	29
3.2.2. Etapas previas al protocolo	30
3.2.3. Diseño del protocolo.....	33
Conclusiones.....	58

Recomendaciones	59
Referencias Bibliográficas	60
Anexos	70



Introducción

Introducción

En el ámbito de la investigación y desarrollo de medicamento, antes de aprobar un nuevo fármaco para su prescripción y empleo en la población general, debe haberse ensayado su eficacia, comprobada su seguridad y ser comparado con las terapias disponibles, lo cual es posible a través del desarrollo de ensayos clínicos (EC).^{1,2}

La calidad de un EC depende entre otros aspectos, de un diseño de protocolo correcto que cumpla con los requisitos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Ello garantiza que el estudio se efectúe de acuerdo con las más estrictas exigencias científicas, respetando siempre los derechos de los sujetos participantes y asegurando la validez de los datos y de los resultados obtenidos.³

Durante el periodo de preparación del ensayo, el promotor es el responsable de asegurar que el protocolo sea ético y sólido desde el punto de vista científico y que reciba la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) y de la Agencia Reguladora (AR).⁴

En el Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) de Villa Clara se ha estado investigando y desarrollando un ingrediente farmacéutico activo (furvina) que cuenta con fuertes evidencias científicas preclínicas y clínicas, que avalan su acción antifúngica y antibacteriana de amplio espectro. A partir de la furvina se formuló el Demofural[®], unguento tópico que fue registrado como antifúngico en el año 2007 por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).⁵

Para poder ampliar su uso como antibacteriano, primeramente se diseñó y ejecutó un EC fase II (monocéntrico, abierto y no controlado) que evaluó el efecto y la seguridad del Dermofural[®] en el tratamiento antibacteriano de 37 pacientes con infección leve asociada a úlcera de pie diabético (UPD), cuyos resultados fueron satisfactorios.⁶

La UPD es una de las complicaciones crónicas que aparece con mayor prevalencia en los pacientes diabéticos. Es muy frecuente que estas úlceras se infecten poniendo en peligro tanto la extremidad como la vida del paciente, pues en los casos más

graves hay que imputar el miembro afectado.^{7,8,9} El adecuado y rápido diagnóstico de la infección, el conocimiento de su gravedad, la detección precoz del microorganismo causante y su sensibilidad ante diferentes antimicrobianos, son necesarios para efectuar un tratamiento temprano y apropiado que mejore el proceso de curación e impida la diseminación de la invasión bacteriana hasta los tejidos profundos.^{10,11,12}

El Heberprot-P es un producto efectivo y seguro que induce la formación de tejido de granulación útil, logra la cicatrización de las UPD y con ello previene la amputación y sus riesgos en estos pacientes, pero para que su resultado sea óptimo las úlceras no pueden estar infectadas. Por ello es necesario tratar la infección desde el momento en que se manifiesta clínicamente (primer estadio: infección leve).¹³

En Cuba no se refiere una terapia estandarizada para el tratamiento de la infección leve en el pie diabético. Habitualmente se emplean alternativas terapéuticas como la miel de abeja y el oleozón (aceite de girasol ozonizado), luego de la limpieza con solución salina. También se ha aplicado solución de yodopovidona y nitrofurazona en crema.¹⁴

Teniendo en cuenta las evidencias científicas que avalan la acción antibacteriana del Dermofural® y como continuidad al desarrollo clínico de este medicamento, se hace necesario llevar a cabo un EC fase III que permita obtener resultados científicos válidos y confiables para poder proponer a la agencia reguladora cubana, la adición de una nueva indicación en el registro sanitario de este medicamento (antibacteriano en UPD). Ello contribuiría al mejoramiento del Cuadro Básico de Medicamentos de nuestro país al poder contar con un ungüento dermatológico de doble acción y de producción nacional.

Lo anteriormente expresado nos conlleva a plantear el siguiente **problema científico** a resolver:

Se hace necesario diseñar y elaborar un protocolo de ensayo clínico Fase III que cumpla con los requerimientos y regulaciones vigentes, en correspondencia con el tipo de investigación que se desarrollará.

Para dar solución al problema científico planteado se proponen la hipótesis y objetivos siguientes:

Hipótesis:

El diseño de un protocolo de ensayo clínico que cumpla con los requisitos de las BPC y las normativas vigentes; conducirá a un EC más eficiente y efectivo, mejorando la evaluación de la seguridad y eficacia del Dermofural® como antibacteriano, en el tratamiento de la infección leve en UPD.

Objetivo general:

Elaborar el diseño del protocolo del ensayo clínico fase III para la evaluación de la eficacia y seguridad Dermofural® como antibacteriano, en pacientes adultos con infección leve en úlcera de pie diabético.

Objetivos específicos:

1. Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva y actualizada sobre el objeto de investigación a evaluar en el protocolo del ensayo clínico fase III.
2. Establecer los elementos previos al diseño del protocolo.
3. Proponer el diseño del protocolo en correspondencia con lo establecido en las BPC y demás regulaciones vigentes a nivel nacional e internacional.



Capítulo I

Capítulo I: Marco teórico referencial de la investigación

1.1. Investigación clínica. Ensayos clínicos

La investigación clínica es una terminología alternativa utilizada para describir la investigación médica; involucra a personas y generalmente se lleva a cabo para evaluar la eficacia de un fármaco terapéutico, un procedimiento médico/quirúrgico o un dispositivo como parte del tratamiento y manejo del paciente.¹⁵

El procedimiento aceptado para la realización de la investigación clínica es el ensayo clínico (EC); es el puente obligatorio entre el descubrimiento preclínico de nuevos productos medicinales y sus usos generales en la población. Los EC se consideran la piedra angular de la investigación clínica con medicamentos.^{16,17}

Según las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), el EC es toda investigación efectuada en seres humanos dirigido a determinar o verificar los efectos clínicos, farmacológicos u otros efectos farmacodinámicos del producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en la investigación, con el propósito de determinar su seguridad y/o eficacia.¹⁸

Clásicamente la etapa clínica del desarrollo de un medicamento se ha descrito como un proceso temporal en el cual se definen cuatro fases, desde la I a la fase IV. Cada fase del ensayo está diseñada para descubrir diferente información.^{19,20,21}

Fase I: Farmacología humana

Fase II: Exploración terapéutica

Fase II: Confirmación terapéutico

Fase IV: Uso terapéutico

Es importante comprender que esas cuatro fases no necesariamente deben seguir una secuencia y su inclusión no es obligatoria en el plan de desarrollo de un producto medicinal. Un ensayo puede combinar diversas fases con diversos objetivos fundamentales. A pesar de eso, la clasificación en fases I-IV sigue siendo la única reconocida a nivel general y adoptado globalmente. La clasificación de las

fases de los ensayos propuesta por la ICH en la Guía E8 se basa en el objetivo del ensayo y no es sólo un número consecutivo del I al IV. Debido a sus características de múltiples objetivos, muchas veces los ensayos se rotulan no sólo como de fase I, por ejemplo, sino como de principio de la fase I (IA) o final de la fase I (IB), o tal vez como de fase I/II o fase II/III, dado que buscan estudiar varios aspectos fundamentales distintos. La investigación de farmacología humana no está restringida a los ensayos de fase I. Puede ser un objetivo del ensayo incluso después de que el fármaco se ha lanzado al mercado o en ensayos de fase IV. Lo mismo sucede con los ensayos confirmatorios y exploratorios; éstos también pueden ser un objetivo en distintas fases de ensayo.²²

Desde el 2008 ha surgido un nuevo término respecto a las fases de ensayo: el llamado ensayo de fase 0 (cero) o de microdosificación. Los estudios que se realizan en la fase 0 permiten una evaluación muy temprana y rápida de una nueva molécula en humanos. Se evalúan aspectos fundamentales, principalmente de propiedades farmacocinética tales como absorción oral, biotransformación, velocidad de excreción, entre otros, así como algún elemento de farmacodinamia.²⁰

1.1.1. Diseños en los EC.

En el EC el investigador realiza una intervención en un grupo de pacientes para modificar el curso natural de la enfermedad que estos padecen. El decide el tipo o el número de intervenciones que aplica a los participantes y se asignan estos de manera aleatoria a las mismas, además, manipula las variables del estudio, lo que expresa un rigor metodológico propio de este tipo de investigación.²⁰ La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo, dependen sustancialmente de su diseño; por lo que debe ser cuidadosa y éticamente diseñado.^{3,23}

Como experimento planificado se debe asegurar que el estudio se planea de manera que conduzca a resultados inequívocos y debe representar un equilibrio o compromiso entre la minimización del daño, tiempo de desarrollo, número de sujetos y costo, y la maximización de la protección al sujeto, de la razón de reclutamiento, de la efectividad y satisfacción de las partes.²⁰

La selección de un diseño determinado para la planificación y el desarrollo de un EC, está influenciado en un grupo de elementos: objetivos, expectativas, población disponible, impacto en la práctica médica y posibilidad de enmascaramiento.^{19,20}

Existen diferentes tipos de diseños según la siguiente clasificación:²⁰

- Diseños tradicionales: tamaño de muestra calculado de antemano y realización de un análisis después que todas las personas sean incluidas y evaluadas. El tipo más común que se utiliza es dos grupos paralelos: diseño con grupos paralelos. En la mayoría de los casos, se asignan de manera aleatoria los participantes del ensayo a uno de los dos grupos de tratamiento, y la aleatorización habitualmente hace que cada participante tenga la misma posibilidad o probabilidad de ser asignado a cualquiera de las dos secciones de tratamiento.
- Diseños adaptativos: análisis de datos acumulados y tomar decisiones interinas y modificación del curso del estudio (paradas tempranas, selección de dosis y adaptación del tamaño de la muestra).

El estudio debe centrarse en encontrar una opción de tratamiento que mejore el bienestar de una población a través de la evaluación de diversos parámetros del estudio, incluida la seguridad de la alternativa terapéutica evaluada, así como los beneficios y los riesgos potenciales.²⁰

Los diseños comparativos en EC son fundamentales sobre todo por su robustez y el empleo de un método científico comprobado. El objetivo principal de la mayoría de ellos es proporcionar una evaluación imparcial de los méritos de usar una o más opciones de tratamiento para una enfermedad o condición de interés determinada.^{19,20,21,24}

1.1.2. Protocolo de Investigación

La Declaración de Helsinki fue desarrollada por la Asociación Médica Mundial en 1964 para ser una guía ética de la investigación con seres humanos, incluyendo aspectos como deberes de quienes investigan en seres humanos, importancia del protocolo de investigación, investigación con personas vulnerables,

consideraciones sobre riesgos y beneficios, relevancia del consentimiento informado, mantenimiento de la confidencialidad e información de los hallazgos a los participantes del estudio. Aunque no es legalmente vinculante en sí misma, muchos de sus presupuestos están contenidos en las legislaciones de los países al respecto, por lo que debe considerarse en la construcción de cualquier estudio con seres humanos.^{21,25}

La misma plantea que el diseño y el método de cada procedimiento experimental que involucre sujetos humanos deben ser claramente formulados en un protocolo de investigación.²⁵

El protocolo de un EC cumple una función clave en la planificación, conducción, interpretación, supervisión y evaluación externa de un ensayo puesto que en él se detalla el plan desde la aprobación ética hasta la difusión de los resultados. Un protocolo bien redactado facilita una evaluación adecuada de los aspectos científicos, éticos y de seguridad antes de que comience un ensayo, así como de la sistematicidad y el rigor en su conducción, y la valoración plena de su ejecución y sus resultados una vez finalizado.^{26,27}

Las BPC lo definen como el documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones éticas, estadísticas y organización de un ensayo. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden quedar explícitos por otros documentos a los que haga referencia el protocolo. El término protocolo incluye también las modificaciones que se realizan durante la ejecución del mismo.¹⁸

El protocolo es la herramienta de control de calidad para todos los aspectos de un ensayo clínico porque contiene una especificación completa tanto para el plan de investigación como para el tratamiento del paciente individual. Este es también el único método efectivo para comunicar ideas y planes de investigación en detalle a otros investigadores de forma escrita.²⁰

La redacción de un protocolo de ensayo clínico constituye un proceso multidisciplinario en el que intervienen especialistas médicos, farmacéuticos, estadísticos, matemáticos, cibernéticos y otro personal relacionado con la ejecución

del ensayo clínico. Para su redacción es necesario efectuar una búsqueda bibliográfica lo más exhaustiva posible sobre la temática en cuestión que incluye la experiencia que existe con el uso del producto de investigación en el mundo y en Cuba.²⁰

1.1.3. Elaboración y estructura del Protocolo

No hay manera de describir un protocolo de prueba universal, excepto para decir que contiene información precisa y detallada a partir de la cual investigadores expertos pueden revisar o realizar un estudio. Por lo general los protocolos omiten detalles sobre la considerable infraestructura necesaria para realizar una prueba, como los procedimientos administrativos, a menos que sean parte integral del diseño. Incluso sin esos detalles los protocolos son documentos importantes y útiles.²⁰

En general, en el proceso de elaboración de un protocolo se siguen varias etapas:

- Preparación del borrador del protocolo.
- Discusión con estadística en cuanto a diseño experimental, variable primaria y secundaria, tamaño de la muestra, distribución aleatoria, pruebas estadísticas y nivel de significación.
- Revisión por la Unidad de Garantía de Calidad.
- Aprobación por el investigador clínico.
- Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica.

El correcto diseño del ensayo se basa en la elaboración de un protocolo bien estructurado y completo. La estructura del protocolo de ensayo clínico se ha analizado por numerosos autores. Se han descrito los distintos apartados que debe contener el protocolo de un ensayo clínico a modo orientativo, cuya aplicación varía en función de las características del problema a estudiar.²⁰

La Agencia Reguladora CECMED aprobó y puso en vigor la Regulación 21-2008 “Requisitos para la solicitud de autorización y modificación de EC” la cual contiene un acápite que establece la estructura que debe contener el protocolo de investigación según lo establecidos por las ICH y las BPC.²⁸

Por otra parte en el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) confeccionó una guía cumpliendo con las regulaciones y normativas mencionadas anteriormente. Los capítulos y anexos propuestos en esta guía para el diseño del protocolo de investigación se muestran en el Anexo 1. Ellos pueden estar sujetos a adaptaciones en dependencia de las especificidades de cada ensayo clínico en particular. Si se considera necesario se pueden incluir los acápites “Glosario” y “Lista de abreviaturas”. Se prepara una tabla resumen que refleja el contenido del protocolo.²⁰

1.1.4. Aspectos éticos

El protocolo al igual que los formularios de consentimiento informado también tiene implicaciones médico-legales y éticas y deben ser examinados de esta manera por los comités de ética de la investigación.²⁰ Su finalidad es detectar cualquier desviación del protocolo original una vez realizado el estudio, garantizando que los investigadores reporten los desenlaces que declararon en un comienzo como clínicamente relevantes, lo que evita, por lo tanto, el informe selectivo de resultados. Este proceso otorga transparencia y visibilidad a la investigación clínica, permitiendo a quienes desarrollen futuros EC y revisiones sistemáticas, contar con un mapa general de la investigación en curso. Todo esto se ha conceptualizado en las Buenas Prácticas Clínicas.²⁶

El proceso de revisión del protocolo de un ensayo por parte del Comité de Ética abarca tres consideraciones diferentes: ciencia, ética y calidad de los datos. Cualquier ensayo clínico con falencias científicas, éticas o de calidad de los datos expone a los participantes riesgos innecesarios, y probablemente sea rechazado por las autoridades regulatorias o por la comunidad científica biomédica internacional.²⁰

Existen diversos asuntos éticos importantes que deben tratarse correctamente para la aprobación por parte del CE, como el equilibrio entre el riesgo y los beneficios, los participantes vulnerables, las inquietudes acerca de la privacidad de la información delicada, los contenidos del consentimiento informado, la publicidad para la captación de participantes, las calificaciones del investigador, los conflictos

de intereses y las muestras de tejidos y sangre. Cada CE tiene su propio marco operativo, y las opiniones acerca de los asuntos éticos varían entre los miembros de un CE y los diferentes CE.¹⁹

Entonces, el CE debe revisar los tres aspectos, asegurando que no se realice ningún ensayo que no agregue información nueva a nuestro corpus de conocimientos y que ponga a los participantes en riesgo sin razón alguna.¹⁹

1.1.5. Desviaciones del protocolo

A pesar de la importancia general del protocolo del estudio, los investigadores deben tener en cuenta que, en diversos grados, los detalles de los planes del ensayo no se siguen de manera precisa en todos los pacientes. Esto puede suceder, por ejemplo, debido a las diferencias en la interpretación. Con más frecuencia las desviaciones del protocolo son una consecuencia de eventos imprevistos y el juicio clínico correspondiente acerca de lo que una buena práctica médica requiere para un paciente en particular. Algunas desviaciones del protocolo son intrascendentes, mientras que otras son sustantivas y pueden afectar los planes con mayor trascendencia. Por otro lado, el diseño existe en un entorno que cambia de paciente a paciente y es probable que haya algunas desviaciones.²⁰

Cuanto más detalladas y rígidas sean las especificaciones, más probable es que ocurran desviaciones. Por lo tanto, el protocolo debe requerir solo los procedimientos y datos que son esenciales para la integridad científica y ética del ensayo.²⁰

En cualquier caso, el protocolo perfecto nunca será escrito. Una parte importante de la planificación de un ensayo clínico es establecer un mecanismo para modificar y corregir las ambigüedades en el protocolo que la experiencia con se descubrirán. Las enmiendas al protocolo y los documentos complementarios que cumplen este objetivo tienen toda la fuerza del protocolo. Los métodos para comunicar estos cambios al grupo de investigación son una parte importante de la planificación y la conducción del estudio.²⁰

1.2. Diabetes mellitus y Pie diabético

1.2.1. Concepto y epidemiología

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica compleja caracterizada por defectos en la secreción, acción de la insulina o en ambos, lo que conlleva a una hiperglucemia que desencadena trastornos sistémicos. La hiperglucemia crónica se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de varios órganos (especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos). Es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial en la actualidad.⁷

Los datos registrados por la Federación Internacional de Diabetes indican que más de un adulto de cada 10 a nivel mundial, vive con diabetes. La prevalencia de la enfermedad hasta el año 2021 se estimó alrededor de los 537 millones de personas, previéndose un incremento a 643 millones para el 2030 y si la tendencia continúa así, el número pudiera llegar a la alarmante cifra de 783 millones para el 2045.⁸ En la Región de las Américas se estima que 62 millones de personas viven con DM y las proyecciones muestran un aumento en su prevalencia para los próximos años.²⁹ Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), será la séptima causa de mortalidad en el 2030.⁸

La diabetes y sus complicaciones tienen un precio humano y social invaluable debido a las muertes que genera y a las discapacidades que produce. El aumento de su incidencia y prevalencia constituye un importante desafío económico, político y social con implicaciones individuales y colectivas en términos de salud física y mental. Puede presentarse en todos los grupos de edad afectando la calidad de vida, el estado funcional y el sentido de bienestar de las personas que la padecen y de su familia. También genera importantes gastos de salud asociados a muerte prematura, ausentismo laboral, discapacidad, mayor uso de medicamentos, de hospitalizaciones y consultas médicas. A pesar de los avances en las respuestas nacionales, la DM continúa expandiéndose por lo que es imprescindible fortalecer los esfuerzos para prevenirla, diagnosticarla y controlarla de manera más eficiente.^{7,29}

En el último quinquenio el incremento acelerado de esta enfermedad crónica se le atribuye principalmente, al envejecimiento poblacional y a los cambios de estilos de vida asociados con la urbanización.⁸ La situación en Cuba es consecuente con el panorama global, constituyendo también un serio problema de salud. Por ello, las políticas encaminadas a su control requieren de su cuantificación sistemática.^{30,31} En el año 2012, la DM ocupó el octavo lugar como causa de muerte y ocasionó 3809 defunciones para una tasa bruta de 34,1 x 100 000 habitantes. Su prevalencia (tasa) en el año 2020 fue de 66.9 x 1000 habitantes, siendo de 78.1 en el sexo femenino y de 55.6 en el masculino.³²

Una de las complicaciones crónicas y fatales que con mayor frecuencia afecta la calidad de vida de las personas diabéticas, es el síndrome del pie diabético. El mismo comprende el conjunto de síntomas y signos relacionados con alteraciones neurológicas, vasculares, infecciosas y otras, que a pesar de obedecer a mecanismos etiopatogénicos variados, se originan sobre una condición básica común: el pie de un paciente con diabetes mellitus.^{33,34}

Las consecuencias humanas y económicas del pie diabético son extremas: cerca del 20 % de las hospitalizaciones en los pacientes diabéticos ocurre por este motivo y constituye la principal causa de amputación no traumática. El desafío es reducir los costos humanos y económicos mediante un diagnóstico precoz, un control eficaz y la prevención contra el desarrollo de nuevos casos de diabetes en la medida de lo posible.^{31,32,33}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al pie diabético como la infección, ulceración y destrucción de tejidos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica. Es una complicación crónica de la DM que puede mutilar al paciente, ocasionarle incapacidad temporal o definitiva y hasta la muerte. Por su evolución prolongada representa un alto costo en su tratamiento.³³ Tiene un carácter multifactorial en su origen, como son las alteraciones metabólicas, inmunitarias, vasculares, neuropáticas, articulares, óseas, las de piel y tejidos blandos y para el manejo de las mismas se requiere de un equipo multidisciplinario de especialistas.^{34,35,36}

El pie diabético es un problema a nivel mundial. Entre el 4-10% de los pacientes diabéticos desarrollan úlceras de pie diabético (UPD) en algún momento de su vida y entre el 5-24% de las UPD conducen a amputación en un período de entre 6 y 18 años.^{33,35} Las estadísticas refieren que esta enfermedad es la causa del 70% de las amputaciones no traumáticas en el ámbito mundial, el 30% de los pacientes fallecen en el primer año y el 50% necesita de otra amputación en los siguientes 5 años.³⁵

En las estadísticas de salud de nuestro país se observa que los diabéticos constituyen aproximadamente el 4,5% de la población total, estimándose anualmente unas 12000 UPD y alrededor de 1800 amputaciones/año que representan el 15%. Al pie diabético se le señala una prevalencia de hasta el 13% y se ha referido que más de las dos terceras partes de los afectados necesita al menos un ingreso.³³ Estudios realizados en diferentes instituciones médicas cubanas demuestran que el pie diabético neuroinfeccioso es la primera causa de ingreso en los servicios de Angiología.^{30,31,33}

En la provincia de Villa Clara la prevalencia de la DM en el año 2020 fue de 66,9 (tasa por 1000 habitantes) ³² y la incidencia de UPD es de aproximadamente 1731 por año.³⁷

La incidencia de infecciones asociadas al pie diabético varía entre un 4% del riesgo total de por vida en la atención primaria y un 7% anualmente en los centros especializados en su tratamiento.³⁸

1.2.2. Clasificación de las UPD infectadas

Se han publicado diversos sistemas de clasificación para las lesiones del pie diabético, aunque ninguno de ellos se ha impuesto como el definitivo por múltiples factores.³⁹

A continuación se refieren 25 sistemas ordenados por el año de publicación original: clasificación de Meggitt-Wagner, de Gibbons, de Forrest y Gamborg-Neilsen, Pecoraro y Reiber, de Brodsky, de la Universidad de Texas, de Liverpool, Clasificación S(AD) SAD, de Simple Staging System-SSS, de Van Acker/Peter, CHS-Curative Health Services Wound Grade Scale, Sistema Margolis y cols., PEDIS, DEPA, Wound Score de Strauss y Aksenov, Diabetic Ulcer Severity Score-

DUSS, SINBAD, de Saint Elian-SEWSS, de Kobe, de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de Lipsdsky y col., SVS-Wlfl classification system, Algoritmo de Tardivo, Clasificación de Amit Jain, Diabetic foot ulcer assessment scale-DFUAS y DIAFORA-DIAbetic FOot Risk Assessment. Estos sistemas difieren en aspectos como los parámetros a evaluar, los métodos de puntuación o la estadificación utilizada, la complejidad de su uso, la población en la que se aplicarán, entre otros aspectos. Un sistema puede ser apropiado para un determinado objetivo, pero totalmente inadecuado para otro.³⁹

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) y el Grupo Internacional de Trabajo de Pie Diabético definieron en el año 2012 un sistema conjunto de clasificación basado en el sistema PEDIS (acrónimo de la evaluación basada en la Perfusión, Extensión, Profundidad/Depth, Infección, Sensibilidad) que ofrece una valoración semicuantitativa de la severidad de la lesión del pie diabético. Esta clasificación no hace diferencia en el origen fisiopatológico de la lesión (neurótico o isquémico) sino en el grado de compromiso infeccioso.^{40,41} En el Anexo 2 se muestra este sistema de clasificación.

1.2.3. Diagnóstico clínico y microbiológico de UPD infectadas

La presencia de microorganismos no es sinónimo de infección y para poder definirla se necesita al menos la presencia de un exudado purulento y dos signos o síntomas de inflamación: tumor, rubor, calor y dolor. Por ello, y para evitar la confusión entre colonización e infección (dado que la primera no precisaría tratamiento), resulta obligado una adecuada obtención de la muestra que se envía al laboratorio de microbiología. Se consideran adecuadas aquellas muestras obtenidas mediante raspado posdesbridamiento; o mediante aspiración de las secreciones purulentas y/o biopsia. Deben desestimarse las muestras obtenidas mediante torunda antes de realizar el desbridamiento.^{41,42}

En el pie diabético el diagnóstico de la infección no se debe realizar únicamente por los resultados microbiológicos sino también en función de los síntomas y signos clínicos característicos de la infección, mencionados anteriormente. También puede

incluir otros signos como secreciones no purulentas, tejido de granulación friable y mal olor.^{34,35,38,41}

El cultivo microbiológico no es un método de diagnóstico de la infección en este tipo de lesiones, el propósito del mismo es identificar el o los posibles patógenos y su grado de susceptibilidad ante diferentes antibióticos, con el fin de seleccionar la terapia antimicrobiana más apropiada.^{42,43}

1.2.4. Tratamiento de UPD infectadas

La mayoría de los esquemas de tratamiento iniciales son empíricos y se ajustan en dependencia de las respuestas y los resultados bacteriológicos. La gravedad de la infección, el tiempo de evolución de las lesiones y los factores de riesgo relacionados con la aparición de resistencias bacterianas junto a los patrones de sensibilidad local; condicionan la selección del tratamiento antimicrobiano empírico, el lugar donde se realiza y la vía de administración.^{44,45}

Las infecciones leves y moderadas suelen ser causadas predominantemente por bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus* y *Streptococo* beta hemolítico) por lo que pueden tratarse de forma ambulatoria con antibióticos de espectro reducido por vía oral (ej.: dicloxacilina o cefalexina). En caso de alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR), debe considerarse la posibilidad de infección hospitalaria (tratamiento con vancomicina, linezolid, daptomicina) o extrahospitalaria (tratamiento con clindamicina, doxiciclina, cotrimoxazol). En presencia de enterococos se recomienda el tratamiento con amoxicilina y ante *Pseudomonas aeruginosa* con ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam, cefoperazona, ceftazidima o cefepime, imipenem/cilastatina o meropenem.⁽⁴³⁻⁴⁷⁾

Existen múltiples tratamientos para las UPD y gracias a los avances médicos existe un número mayor de ellos. Entre los más importantes y novedosos a destacar en la última década están: la ozonoterapia, las terapias electrofísicas (electroestimulación), las ondas de choque, el oxígeno hiperbárico o la presión negativa, el colágeno, factores de crecimiento, equivalentes de piel biológica y la terapia de desbridamiento biológico con larvas. No obstante, aún no existe un

protocolo específico de actuación por lo que se debe ajustar el tratamiento a las necesidades y características del paciente a fin de conseguir los mayores beneficios en la curación total de la úlcera diabética. La comparación entre las diferentes modalidades de tratamiento es difícil ya que los estudios existentes no están estandarizados.¹⁴

Las heridas de pie diabético siguen siendo un problema grave de salud y más aún cuando están infectadas. Los tratamientos de estas lesiones habitualmente son prolongados, intensivos y costosos lo que ha propiciado la adopción de diferentes enfoques de tratamiento, incluyendo el uso de terapias tópicas.^{14,47,48}

Ejemplo de ello es el empleo de apósitos como parte de la terapia habitual. Pueden ser de distintos materiales como hidrogeles, espumas, yodo, plata, etc. Un tratamiento tópico que sea un eficaz bactericida resulta muy importante en este tipo de úlceras y la plata es un antimicrobiano de amplio espectro cuyo uso en esta patología ha ido en aumento en los últimos años.⁴⁹ Se aplica en forma de sales (nitrato o sulfadiazina). Sus efectos antimicrobianos son complejos e incluyen la inhibición directa de la respiración celular bacteriana, la inactivación de las enzimas intracelulares y alteraciones en la membrana celular. Adicionalmente, el nitrato de plata tiene efectos citotóxicos en las células del paciente: reduce la producción del tejido de epitelización y ello retarda la curación de la úlcera.⁵⁰ Es por ello que existe una creciente preocupación entre el personal sanitario en cuanto al uso de las sales de plata en este tipo de lesiones pues conducirían a una mayor morbilidad y a un periodo de tratamiento prolongado. Esta situación se debe a que, aunque hay evidencias de su efecto antibacteriano, no hay evidencias directas de una mejoría en la curación o una reducción de la infección por el tratamiento tópico con plata.⁵¹ No se han llevado a cabo gran cantidad de estudios que respalden la práctica clínica de su utilización en el tratamiento de úlceras de pie diabético, la evidencia científica que soporta esta práctica clínica es aún limitada.⁵²

Debido a la toxicidad y limitaciones del uso de la plata, se han utilizado otras opciones terapéuticas entre los que se destacan los apósitos salinos, la povidona

yodada, la miel, la colagenasa de *Clostridium*, el látex natural, el colágeno y la celulosa oxidada regenerada, la *Ageratina pichinchensis* y el quitosano.⁵²

Otra sustancia mineral con actividad antimicrobiana que puede ser empleada de forma tópica en el tratamiento de la UPD es la solución de permanganato de potasio al 5%. Es un agente oxidante fuerte que al alterar la pared celular de los microorganismos patógenos, muestra una potente actividad microbicida. Sin embargo, a pesar de la longevidad y popularidad creciente del uso de esta sustancia química en el tratamiento de heridas exudativas y su contribución a la cicatrización, hasta el año 2017 ningún estudio sistemático había reportado su uso en el tratamiento de las UPD. En el año 2018 se emplea la solución de permanganato en el cierre de heridas crónicas y no crónicas (3 casos clínicos), publicándose posteriormente sus resultados. En el artículo se plantea que el uso tópico de esta solución puede ser una alternativa en el tratamiento de heridas tanto infectadas como no infectadas.⁴⁸

Por otra parte, numerosos agentes sistémicos han tenido que dejar de emplearse por el desarrollo emergente de cepas resistentes que ha generado su uso. Los tratamientos tópicos que se aplican en las lesiones abiertas con infección leve, tienen la ventaja de poder emplear dosis relativamente bajas del medicamento, obteniéndose altos niveles en el sitio de la infección (libera altas concentraciones del antibiótico directamente en el área de infección). En estos casos la absorción sistémica es baja, evitando la toxicidad y minimizando el riesgo de efectos adversos sistémicos ya que los antimicrobianos tópicos no penetran en la piel intacta ni en el tejido blando más profundo. También disminuyen la inducción de resistencia bacteriana.^{14,46,47}

1.3. Dermofural®

1.3.1. Datos generales

El Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas y el Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), desarrollaron el ungüento dermatológico Dermofural® 0,15% indicado para el tratamiento de las enfermedades fúngicas de

piel y uñas. Fue registrado por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en el 2007 (Registro Sanitario M-07-020-001⁵³ con renovación en el año 2014⁵⁴) e incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos en el 2008.⁵⁵

El ingrediente farmacéutico activo (IFA) de este producto es la furvina (2-bromo-2-nitrovinil-furano), perteneciente a la familia de los nitrovinilfuranos y obtenido por vía sintética a partir del furfural (materia prima derivada del bagazo de la caña de azúcar).⁵⁶ La furvina posee una doble acción antifúngica y antibacteriana de amplio espectro^{57,58,59} y un mecanismo de acción que difiere de los bactericidas y fungicidas actuales.^{60,61}

El Dermofural® consiste en una formulación oleosa de furvina al 0,15% en base petrolato líquido pesado/petrolato sólido blanco, p/p 20/cs 100 g. El producto es estable hasta los dos años de almacenamiento, conservándose a temperatura inferior a 30°C.⁵⁶

1.3.2. Estudios Preclínicos

El Dermofural® está registrado como antimicótico⁵³, pero su IFA posee resultados importantes en relación a su actividad antimicrobiana *in vitro*.⁶² Varios de los estudios realizados por investigadores del CBQ y colaboradores de otros centros nacionales y extranjeros; concluyeron que la actividad antimicrobiana de la furvina comprende una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos levaduriformes y filamentosos (dermatofitos).^{57,58,59} También se demostró su actividad biológica *in vitro* frente a cepas sensibles o resistentes a una amplia gama de agentes antimicrobianos, entre las que se destacan: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus ssp*.⁶² Es por ello que se considera a la furvina como un compuesto antimicrobiano de doble acción (antifúngica y antibacteriana), con un amplio espectro antibacteriano que no se afecta por los mecanismos de resistencia encontrados en otras clases de agentes antimicrobianos.^{60,61}

La furvina inhibe el crecimiento bacteriano por afectación de la síntesis proteica. El descubrimiento de que este IFA es un inhibidor específico del sitio P de la subunidad 30S, permite incrementar el bloqueo selectivo en los pasos iniciales de la síntesis de proteínas en bacterias.⁶¹

Entre los estudios preclínicos desarrollados con la furvina, se encuentran los ensayos de toxicología aguda^{63,64}, subcrónica⁶⁵ y crónica hasta 180 días⁶⁶, investigaciones genotoxicológicas teóricas *in vitro* e *in vivo*⁶⁷⁻⁷⁵, estudios de irritabilidad dérmica⁷⁶ y oftálmica⁷⁷, absorción cutánea y percutánea⁷⁸ y sensibilización en piel humana⁷⁹.

El estudio de actividad *in vitro* de la furvina realizado en el Royal University Hospital de la Universidad de Saskatoon (Canadá), se realizó mediante el método de microdilución en caldo frente a 1620 cepas de 29 especies de bacterias gramnegativas (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*), 898 cepas de 15 especies de bacterias grampositivas (se incluyeron en ambos casos bacterias anaerobias), 154 cepas de 5 especies de levaduras del género *Candida sp.* y 30 cepas de 4 especies de hongos filamentosos (dermatofitos). En todos los casos los resultados permitieron demostrar la actividad antimicrobiana del IFA, verificándose su amplio espectro frente a patógenos bacterianos y fungos.⁵⁹

En el trabajo antes citado se estudió además la actividad *in vitro* del IFA frente a cepas de *P. aeruginosa*, *St. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *St. pyogenes*, *St. pneumoniae* y *Enterococcus sp.*, sensibles o resistentes a una amplia gama de agentes antimicrobianos⁵⁹ y en otro estudio realizado en Cuba se demostró también su actividad *in vitro* frente a bacterias gramnegativas multirresistentes.⁶²

Con respecto al ungüento Dermofural[®] también se realizaron estudios experimentales *in vivo* en un modelo de infección experimental en curieles inoculados con *P.aeruginosa* en piel quemada, donde los animales no exhibieron signos aparentes de irritación.^{80,81}

1.3.3. Estudios Clínicos

Entre los años 1991-93 se trabajó con una formulación en crema (Dermofural® 0.125%) con la que se realizaron varios ensayos clínicos Fase II⁸² y III^{83,84} para evaluar su eficacia en el tratamiento de enfermedades bacterianas y fungosas de la piel.

El ensayo clínico Fase II incluyó 71 pacientes, de ellos 21 con piodermitis, 29 con candidiasis en piel, 9 con dermatofitosis y 12 con pitiriasis versicolor. En la piodermitis la eficacia (curados y mejorados) fue del 100 % y en la candidiasis en piel del 93.1%. En la dermatofitosis y pitiriasis versicolor se alcanzó el 100 % de eficacia.⁸²

En el ensayo clínico Fase III (aleatorizado abierto, multicéntrico) se evaluaron 76 pacientes afectados de piodermitis primaria, comparándose la equivalencia de la crema Dermofural® 0.125% con la Gentamicina al 0.1%. La eficacia al final del estudio (curados y mejorados) fue del 91.9 y 100% respectivamente.⁸³

En el segundo ensayo clínico fase III de no inferioridad (multicéntrico, abierto, paralelo, controlado y aleatorizado) se incluyeron 53 pacientes afectados de pitiriasis versicolor, 58 de candidiasis en piel y 65 de dermatofitosis y se comparó la crema Dermofural® al 0.125% con el Ketoconazol al 2%. La eficacia al final del estudio en la pitiriasis versicolor alcanzó el 95,2 y 93,3% con el Dermofural y Ketoconazol, respectivamente; el 92,8 y 85,7% en la candidiasis en piel; y el 90,6 y 93,5% en la dermatofitosis, proporciones semejantes y sin diferencias estadísticamente significativas en ambos tratamientos.⁸⁴

A pesar de que se obtuvieron resultados satisfactorios de eficacia y seguridad comparables a los medicamentos controles, el registro sanitario del Dermofural® 0.125% crema fue denegado por el CECMED, por insuficiente estabilidad del producto⁸⁵

Los resultados anteriores motivaron que se desarrollara una formulación oleosa del Dermofural al 0.15%, que difería de la utilizada en los ensayos clínicos referidos anteriormente en +0.025% del IFA y en el tipo de excipiente empleado (petrolato líquido pesado/petrolato sólido blanco, p/p 20/cs 100 g).⁸⁶

Capítulo 7: Marco teórico referencial de la investigación

Con este nuevo formulado se realizó un ensayo clínico Fase III en el año 2001, multicéntrico, en el que se evaluó el ungüento Dermofural® 0.15% en 526 pacientes portadores de *Tinea corporis* y *Tinea pedis* escamosa en comparación con la crema Ketoconazol. Se reportó un 44.1% de casos curados clínicamente con Dermofural® y un 62.6% con Ketoconazol ($p = 0.001$). Negativizaron el cultivo final el 59.9% de los tratados con Dermofural® y el 89.1% de los que recibieron Ketoconazol, con diferencias estadísticas significativas. El 34% de los pacientes que recibieron Dermofural® y el 27.7% de los tratados con Ketoconazol abandonaron el estudio; sin que se encontraron diferencias estadísticas significativas en este sentido. En general, el 30.7% de los incluidos abandonaron el estudio. Se realizó un análisis final de la potencia del estudio que permitió conocer que esta descendió del 90%, para el que se estimó el tamaño de muestra, al 68%. Del total de pacientes que llevaron algún tratamiento, se reportaron eventos adversos severos en el 1.9% (prurito (4), ardor (1), eritema (1), dermatitis (1) y ampollas (1) de los pacientes tratados con Dermofural® y en el 0.4% (linfangitis (1) de los tratados con Ketoconazol. En ninguno de los grupos se reportaron eventos adversos graves. En general, en ambos casos los eventos adversos fueron semejantes. Para el Dermofural® se reportaron prurito 35.1%, eritema 16.9%, vesículas 7.8%, ardor 5.2%, exudación 5.2%, edema 3.9%, dermatitis 3.9%, ampollas 2.6%, enrojecimiento 2.6%, aumento de lesiones 1.3%, dolor 1.3%, fisuras 2.6%, pápulas 1.3%, forúnculos 1.3% y sudoración 1.3%. Con el Ketoconazol se reportó cefalea 20%, ardor 10%, asma 10%, aumento de lesión 10%, fiebre 10%, linfangitis 10%, prurito 10%, sensación de calor 10% y sudoración 10%. No se reportaron eventos de tipo sistémico. El estudio permitió concluir que el Dermofural® en ungüento a una concentración de 0.15% no demostró tener una eficacia semejante al Ketoconazol, pero sí un efecto antimicótico en pacientes con *Tinea pedis* escamosa y *Tinea corporis*, con una aplicación diaria durante 6 semanas. También mostró tener una adecuada seguridad terapéutica dada la baja proporción de pacientes que presentaron eventos adversos.⁸⁷

Los resultados anteriores contribuyeron a que en el año 2007 se obtuviera el registro nacional de este producto como antifúngico en el tratamiento médico externo de

infecciones por dermatofitos⁵³ (*Tinea pedis* escamosa y *Tinea corporis*). Al año siguiente fue incorporado en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba,⁵⁵ condicionado a los resultados de un estudio retrospectivo y unicéntrico⁸⁸ que evaluó la potencialidad carcinogénica del IFA del Dermofural® crema, luego de transcurridos entre 14 y 16 años de los ensayos clínicos Fase II⁸² y III^{83,84}, respectivamente. Se incluyeron todos los pacientes tratados en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro” de Santa Clara, unidad hospitalaria coordinadora de dichos ensayos, incluso aquellos que fueron salidas del estudio por someterse a tratamiento con dos concentraciones del IFA, por diagnóstico microbiológico no corroborado, tratados por patologías no previstas en el protocolo de ensayo o a la vez por dos patologías, previstas o no en el citado protocolo. Los resultados no demostraron evidencias de la potencialidad carcinogénica del IFA del Dermofural®, lo cual corroboró su seguridad en el tratamiento de enfermedades bacterianas y fungosas de la piel.⁸⁸

En el año 2003 se realizó tratamiento compasional en 10 pacientes diabéticos portadores de úlceras infectadas con *Pseudomonas aeruginosa*.. El objetivo fue conocer los resultados de los cultivos y antibiogramas realizados. Se realizó la limpieza diaria de la lesión con suero fisiológico y luego se aplicó una capa fina del producto, durante 10 días. En cuatro de los pacientes negativizó el cultivo de *P. aeruginosa*, en dos desapareció pero quedaron estafilococos coagulasa positivo que desde el punto de vista clínico son más controlables y menos agresivos que el gramnegativo citado. En dos pacientes se mantuvo la existencia de *P. aeruginosa* y en otros dos no se realizó el cultivo final, aunque las lesiones mejoraron clínicamente. Los tres facultativos que hicieron las observaciones locales coincidieron en que el Dermofural® es un medicamento prometedor dentro de la especialidad y sugirieron realizar estudios aleatorizados y comparativos con otros productos y placebos para obtener evidencias consolidadas al respecto.⁸⁹

Tomando en cuenta las evidencias científicas de la actividad antibacteriana *in vitro* del IFA furvina expuesta anteriormente, así como las experiencias y criterios de especialistas acerca del uso del ungüento Dermofural® 0.15% en estudios compasionales, en el año 2016 se diseñó y realizó un ensayo clínico Fase II

monocéntrico, abierto y no controlado para evaluar el efecto y la seguridad del producto en el tratamiento antibacteriano de 37 pacientes con infección leve en UPD.⁹⁰ El mismo se realizó en el Hospital AM aplicándose el producto durante 7 días. Diariamente se realizó la limpieza de la lesión antes de la aplicación del ungüento, transcurridas 48 horas de la última administración se realizaron la evaluación clínica y el cultivo microbiológico final. Al 7^{mo} día de tratamiento ningún paciente mostró signos clínicos de infección. La respuesta clínica fue favorable pues al cabo de las 48 horas de finalizado el tratamiento, ningún paciente presentó manifestaciones clínicas locales de infección en la UPD. Los cultivos microbiológicos finales solo se realizaron en 24 pacientes, de los cuales en 4(11.8%) ocurrió negativización mientras que en 19 (55.9%) fue positivo y en uno (2.9%) no fue útil la muestra. La toma de la muestra pudo haber influido en la positividad de los resultados microbiológicos finales de los pacientes ya que se realizó con un hisopo y en el momento en que se hicieron (48 horas después de la última aplicación del medicamento), las úlceras se encontraban en proceso de cicatrización por lo que los gérmenes presentes en los cultivos coinciden con los que habitualmente colonizan la piel sana alrededor de la lesión, además por la falta del equipamiento y técnicas necesarias para la cuantificación de la carga microbiana no se pudo definir si se estaba frente a una infección o una colonización. Aunque en 19 pacientes el resultado microbiológico final fue positivo, el hecho de no presentar signos clínicos característicos de infección en las lesiones determinó el éxito de la terapia. En 10 pacientes (29.4%) no se realizó el cultivo final, en 3 (8.8%) porque la lesión estaba completamente epitelizada y en 7 (20.6%) porque no se tomaron muestras para el cultivo. En 24 pacientes (64.9%) se reportaron 66 EA. La hiperglucemia fue el más frecuente (50/37.7%) seguido de la hipertensión (5/7.6%), ardor (3/4.5%) y fiebre (3/4.5%). La mayoría de los eventos fueron moderados (48/72.7%), 16 leves (24.2%) y 2 severos (2/3.1%). Solo se presentó un EA grave (hipertensión) que se recuperó. Se clasificaron como muy probables los 3 episodios de ardor, lo 63 EA restantes no estuvieron relacionados con el uso del Dermofural®. Se concluyó que el Dermofural® tuvo efecto antibacteriano en el tratamiento de la infección leve asociada a las UPD porque desaparecieron la totalidad de las

Capítulo 7: Marco teórico referencial de la investigación

manifestaciones clínicas presentes en el momento del diagnóstico; el 56% de los pacientes tuvieron cultivos positivos con predominio de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa*, los cuales forman parte de la flora normal de la piel sana alrededor de la UPD. El tratamiento fue seguro, reportándose EA esperados, leves y moderados en su mayoría.⁶



Capítulo II

Capítulo II: Materiales y métodos

2.1. Diseño general de la investigación.

La investigación objeto del presente trabajo consistió en elaborar el diseño del protocolo del ensayo clínico fase III para la evaluación de la eficacia y seguridad del Dermofural® como antibacteriano. Se realizó en el período comprendido entre septiembre/2022 y octubre/2023 en el Centro de Bioactivos Químicos de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas.

Metodológicamente se adoptó el siguiente esquema para la realización de las tareas que dieron cumplimiento a los objetivos propuestos:

- Se emplearon un conjunto de técnicas y procedimientos de obtención, procesamiento y evaluación de la información científico-técnica
- Se cumplimentaron una serie de pasos previos a la elaboración del protocolo: selección del problema de salud y de los sitios clínicos, conformación de un grupo de trabajo y el establecimiento de un cronograma de actividades.
- Finalmente se procedió al diseño del protocolo

2.2. Tipo y método de investigación

La investigación se considera de tipo no experimental. El método empleado fue un estudio descriptivo, con un enfoque predominantemente cualitativo en función de los objetivos específicos de la investigación.

2.3. Concepción del estudio.

2.3.1. Revisión Bibliográfica.

Se emplearon un conjunto de técnicas y procedimientos de obtención, procesamiento y evaluación de la información científico-técnica disponible en las distintas fuentes bibliográficas, relacionada con las siguientes temáticas: protocolo de ensayo clínico, úlcera de pie diabético infectada y Dermofural®. Estas técnicas incluyeron:

- ✓ el empleo de las TIC (Tecnologías de Información y Comunicación) para la búsqueda, almacenamiento, recuperación y procesamiento de la información

científica

- ✓ la utilización de diferentes formatos y tecnologías de acceso a la información: materiales impresos y en soporte digital, bases de datos, etc.
- ✓ la revisión de fuentes primarias, secundarias y terciarias de información
- ✓ la organización de la información para su utilización práctica
- ✓ la evaluación crítica de la información recopilada para dar solución a la problemática planteada
- ✓ el cumplimiento de las regulaciones y normas éticas establecidas en el uso de los recursos de información.

2.3.2. Acciones previas al diseño del protocolo

Se planificaron y cumplimentaron un grupo de acciones previas al diseño del protocolo:

- ✓ la selección del problema de salud objeto de protocolización
- ✓ la conformación del grupo de trabajo que elaborará el protocolo
- ✓ la selección de los sitios clínicos participantes en el ensayo
- ✓ la elaboración de un cronograma de trabajo con las actividades a desarrollar en función del diseño y elaboración del protocolo.

Para la selección del problema de salud objeto de protocolización se tuvieron en cuenta los antecedentes de esta patología obtenidos a través del método de observación. Los mismos se refieren en los trabajos: Resultados de la observación clínica hecha sobre pacientes portadores con pie diabético con el uso de Dermofural 0,15%. Observaciones clínicas realizadas en el año 2003⁸⁹ y en el informe final del Ensayo clínico Fase II “Efecto y seguridad del Dermofural[®] 0,15% ungüento en el tratamiento antibacteriano de pacientes con infección leve en UPD”.⁶

Para la conformación del equipo de trabajo, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- Formación profesional multidisciplinaria.

- Tener calificación en el tema de Ensayos clínicos y BPC.
- Años de experiencia en la investigación clínica

Una vez conformado el grupo de especialistas se desarrollaron sesiones de trabajo para debatir sobre aspectos esenciales relacionados con el diseño del ensayo y la problemática a protocolizar.

En la primera sesión se presentó a cada uno de los integrantes del equipo de trabajo, se estableció el objetivo fundamental y se definió el cronograma de trabajo. En cada reunión se recopilaban todos los criterios dados por los especialistas para la versión 00 del protocolo.

Para la selección de los sitios clínicos se consideró los policlínicos que tributan por regionalización al sitio principal (HAM). Estos cuentan con una consulta de angiología semanal para los policlínicos del municipio de Santa Clara y quincenal para el resto de los municipios que responden al Hospital.

Una vez identificados los sitios clínicos se le realizaron las visitas de contacto (CI) y evaluación inicial (VEI); las cuales se hicieron con el objetivo de registrar el interés de los investigadores a participar en el EC, la disponibilidad de sujetos con la patología objeto de estudio, evaluación de las condiciones adecuadas y necesarias para la ejecución y conducción del EC, desde los recursos humanos hasta los materiales, requeridos para garantizar la selección, el tratamiento y la evaluación del paciente con UPD a incluir.

La constancia de las mismas quedó archivada en los Reportes de visitas de CI y VEI. Estas visitas se realizaron siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).

Estas visitas fueron realizadas por los asistentes de investigación clínica que forman parte del equipo de trabajo.

2.3.3. Diseño y elaboración del protocolo

El diseño y elaboración del protocolo se realizó teniendo en cuenta lo establecido en las regulaciones de obligatorio cumplimiento ^{18,28} para los fines propuestos y las características que debe tener un EC Fase III.

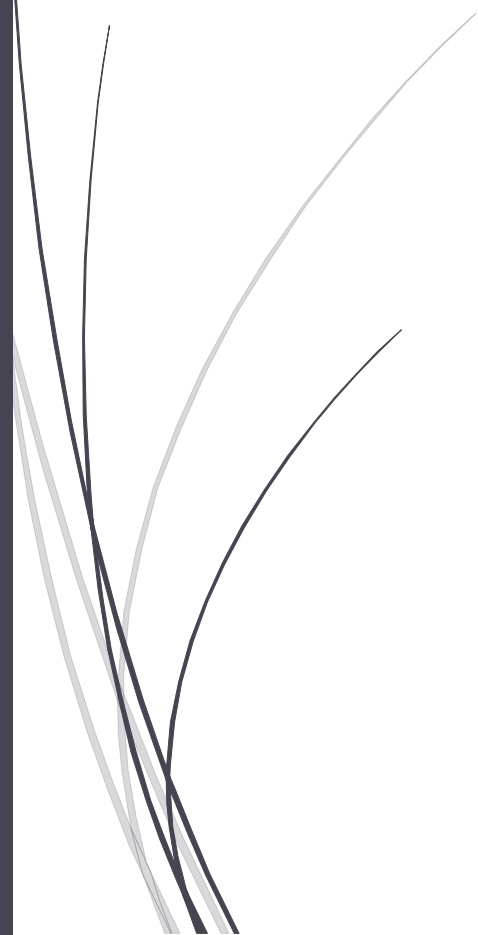
Para la confección del protocolo, se estableció un intercambio permanente con los representantes del centro promotor (CBQ) acerca de la experiencia del uso del Dermofural[®], con especialistas del servicio Angiología del hospital Arnaldo Milián Castro de Villa Clara respecto al diagnóstico, tratamiento y evaluación de la evolución de las UPD, a la experiencia de su tratamiento por asistencia médica y con el Dermofural[®] en el EC fase II. También se realizaron reuniones y videoconferencias para discutir aspectos relacionados con el diseño del EC, analizar y definir el formato del Cuaderno de Recogida de Datos a utilizar durante la ejecución del EC, así como para planificar los recursos necesarios para garantizar desde su planificación hasta su terminación, incluyendo la selección, el tratamiento y la evaluación de los pacientes en el EC. Se desarrolló cada uno de los acápite siguiendo los PNT del Centro coordinador de EC. En el Anexo 6 se describe la estructura del protocolo.

2.4. Consideraciones éticas de la investigación

El ensayo clínico que se propone se realizará conforme a lo establecido en la Guía de Buena Práctica Clínica (BPC) de Cuba;¹⁸ la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial de Helsinki y enmendada por la 64 Asamblea General, Fortaleza, Brasil;²⁵ la Guía de BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E6)⁹¹ y las Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica República Dominicana.⁹² Además, se tendrán en cuenta los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).



Capítulo III



Capítulo III: Resultados y discusión

3.1. Tipo y método de investigación

Se decidió emplear como tipo de investigación un estudio no experimental y descriptivo que involucró la recolección de datos cualitativos. En los estudios no experimentales las variables no se manipulan de forma intencional, se observa el comportamiento de estas tal y como se manifiestan en su contexto natural. Se asume que es descriptivo porque evalúa y recolecta datos sobre diversos aspectos o dimensiones del fenómeno a investigar.⁹³

3.2. Concepción del estudio

3.2.1. Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada sobre los aspectos fundamentales a tener en cuenta en el diseño de un protocolo de ensayo clínico fase III y la enfermedad objeto investigación: la úlcera de pie diabético con infección bacteriana leve. También se resumieron los resultados de los estudios preclínicos y clínicos realizados con el IFA Furvina y el producto Dermofural® que justifican su utilización en esta investigación.

En total se revisaron 100 fuentes bibliográficas relacionadas con las temáticas en estudio, procesándose y organizándose la información de la siguiente forma:

1. Investigación clínica. Ensayos clínicos.
 - Diseños en los EC.
 - Protocolo de Investigación
 - Elaboración y estructura del Protocolo
 - Aspectos éticos
 - Desviaciones del protocolo
2. Diabetes mellitus y Pie diabético
 - Concepto y epidemiología
 - Clasificación de las UPD infectadas
 - Diagnóstico clínico y microbiológico de UPD infectadas

- Tratamiento de UPD infectadas

3. Dermofural®

- Datos generales
- Estudios Preclínicos
- Estudios Clínicos

Toda la información procesada aparece resumida en el CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA del presente trabajo.

3.2.2. Etapas previas al protocolo

Previo al diseño del protocolo se definió el problema de salud objeto de protocolización, se seleccionaron los sitios clínicos que participarán en el EC y se estableció el equipo y cronograma de trabajo; elementos esenciales para el desarrollo de la investigación, pues constituyen el ámbito de trabajo.

- Selección del problema de Salud objeto de protocolización

El problema de salud objeto de estudio es la UPD con infección bacteriana leve. Según la OMS la diabetes mellitus (DM) por su alto nivel de prevalencia, constituye un problema de salud mundial y Cuba no escapa de esa tendencia.⁸

González Casanova y colaboradores plantea que su morbilidad y mortalidad, derivada de las propias complicaciones, la sitúa entre las enfermedades de mayor prevalencia en las afecciones vasculares periféricas. El Anuario Estadístico de Salud recoge como una de sus principales complicaciones de esta patología las infecciones asociadas a las úlceras del pie diabético, las que empeoran su pronóstico y tratamiento.^{32,33}

En un estudio realizado por Benavides CG plantea que en la provincia de Villa Clara la prevalencia de la DM en el año 2020 fue de 66,9 (tasa por 1000 habitantes)³² y la incidencia de UPD es de aproximadamente 1731 por año.³⁷

Según Lipsdsky BA y col. y Llanes JA y col. el adecuado y precoz pronóstico de la infección, el conocimiento de su gravedad, la detección precoz del microorganismo causante y los antibióticos a los que son sensibles, son necesarios para efectuar un

tratamiento temprano y apropiado de las UPD. El uso frecuente de antibióticos en estos pacientes hace que las resistencias antimicrobianas sean uno de los factores a tener en cuenta a la hora de elegir un antibiótico, especialmente para evitar un tratamiento empírico inadecuado. Las UPD con infección leve pueden ser tratadas con antibacterianos tópicos, lo cual presenta la ventaja del empleo de dosis relativamente bajas del agente mientras se obtienen altos niveles en el sitio de la infección. La utilización racional de esta terapia puede mejorar los resultados de las infecciones del pie diabético.^{41,42}

Es por ello que con la realización de este EC cuya finalidad es evaluar la eficacia y seguridad del Dermofural (antimicrobiano tópico) en el tratamiento de la infección leve asociada a las UPD, se esperan obtener resultados satisfactorios en este sentido y de esta forma el SNS cubano podría contar con un antibacteriano tópico para el tratamiento de infecciones leves asociadas a las UPD.

- Selección del equipo de trabajo

Disímiles investigaciones desarrolladas en varias áreas del conocimiento, donde se han aplicado el criterio de especialistas, demuestran que, a través del mismo, se logran corregir y perfeccionar resultados científicos propuestos.⁹⁴

Un equipo de trabajo, tiene como base el hecho que las personas que forman parte del mismo poseen un objetivo o meta común, existe interdependencia entre ellas para la realización de sus tareas y actividades, se rigen por un marco normativo preestablecido y, lo más importante es que, cada uno de sus miembros aporta sus conocimientos y habilidades en la consecución de los objetivos propuestos. Se trata de trabajar mancomunadamente para alcanzar un fin común.^{95,96}

El trabajo en equipo se caracteriza por la comunicación fluida entre las personas, basada en relaciones de confianza y de apoyo mutuo. Se centra en las metas trazadas en un clima de confianza y de apoyo recíproco entre sus integrantes, donde prevalezca la sinergia. Es decir, aunar esfuerzos y disponer las competencias de cada cual en torno a un objetivo común, generando un todo que es mayor que la suma de sus partes.^{95,96}

Válido resaltar que cada persona posee habilidades, destrezas, conocimientos, saberes que se pueden complementar y, así contribuir al mejoramiento de la tarea propuesta. Pues se trata que los participantes intercambien sus experiencias, respetando sus roles o funciones para conseguir objetivos comunes al participar activamente en el logro de las actividades planificadas.^{95,96}

Tomando en consideración lo reportado en la litera se conformó el equipo de trabajo responsable de la elaboración del protocolo (Anexo 3). El mismo quedó conformado por 9 investigadores (médicos, microbiológicos, farmacéuticos y bioestadísticos) con más de 10 años de experiencia en el diseño y conducción de EC. De ellos, tres pertenecen al sitio clínico principal Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro (Servicio de Angiología y Microbiología), cuatro al CENCEC y dos al centro promotor (CBQ).

Los especialistas seleccionados son profesionales que sobresalen por su experiencia en la temática de investigación (líderes de opinión), los cuales manifestaron su interés en participar en el diseño y elaboración del protocolo siendo críticos y colaborativos en las soluciones a las problemáticas surgidas.

Por otra parte se cumple con lo establecido en la BPC¹⁸ de contar con un equipo de trabajo capacitado para la actividad.

- Selección de los sitios clínicos

Se seleccionaron 10 sitios clínicos para la realización del ensayo (Anexo 4). Como sitio clínico principal se seleccionó el Hospital Provincial Arnaldo Milián Castro, que cuenta con el Servicio de Angiología y los laboratorios Clínico y Microbiológico y el resto de los sitios perteneciente a la atención primaria de salud cumpliendo con uno de los requisitos del estudio.

Se realizó la visita de contacto y evaluación inicial al sitio clínico principal (servicio de angiología, laboratorio clínico, laboratorio de microbiología y farmacia) y a los 9 sitios de la APS seleccionados (6 policlínicos de Santa Clara, Manicaragua, Ranchuelo, Santo Domingo).

Estos sitios clínicos cuentan con los recursos humanos y materiales indispensables

para el desarrollo del ensayo clínico por lo que no se requiere de esfuerzos ni gastos adicionales. La elevada incidencia de esta patología en la provincia garantiza la cantidad de pacientes para su inclusión en el ensayo.

- Cronograma de trabajo

Se estableció un cronograma de trabajo para concretar las acciones que garanticen la confección del protocolo y su entrega a la agencia reguladora (Anexo 5).

3.2.3. Diseño del protocolo

Finalmente se diseñó la primera versión del protocolo del EC fase III, cumpliendo con las normativas y regulaciones vigentes con el propósito de obtener datos válidos, confiables, seguros y éticamente sustentables.

Se propone un ensayo clínico fase III, adaptativo, prospectivo, controlado con placebo, a doble ciego en su primera etapa, aleatorizado, paralelo, y multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad del uso del Dermofural® como tratamiento antibacteriano de pacientes adultos con infección leve en las UPD. El estudio se realizará en dos etapas, la primera con carácter exploratorio y la segunda será de confirmación terapéutica.

A continuación, se detallan los elementos esenciales que se tuvieron en cuenta en la confección del protocolo.

- Objetivos e hipótesis del EC

Objetivo General:

Evaluar la eficacia y seguridad del uso del Dermofural®.

Objetivos Específicos:

- Evaluar la respuesta clínica al tratamiento.
- Evaluar la respuesta microbiológica al tratamiento.
- Identificar, cuantificar y caracterizar los eventos adversos que se presenten durante el tratamiento.

Hipótesis de trabajo (para la etapa 1):

Se considerará que el Dermofural® es superior al placebo en el tratamiento de la infección leve de la úlcera del pie diabético, si a las 48 horas posteriores a la administración de la 7ma dosis del producto, la proporción de la respuesta “clínica y microbiológica” en los pacientes tratados, supera a la proporción de la respuesta propiamente dicha en los pacientes que reciben el tratamiento control, en una magnitud que se define *a posteriori* una vez concluida la etapa 1 del estudio.

Luego de culminada la 1ra etapa, los resultados obtenidos serán utilizados en función de valorar y/o estimar la hipótesis correspondiente a la etapa 2 (se definirá *a posteriori*).

- Consideraciones éticas

El protocolo fue revisado, discutido y aprobado por especialistas del Comité de Calidad y miembros del Consejo Científico del CENCEC y del CBQ, respectivamente.

Posteriormente fue presentado ante el Comité de Ética para la Investigación (CEI) de los sitios clínicos participantes, para su revisión, análisis, discusión y evaluación desde el punto de vista metodológico, científico y ético. Los criterios emitidos a través del dictamen de aprobación fueron favorables.

Se realizó el trámite de inscripción del ensayo ante el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC, <http://www.rpcec.sld.cu>), obteniéndose el código de registro (RPCEC00000423) que garantizará el registro prospectivo del EC (antes de la inclusión del primer paciente), la transparencia y credibilidad de los resultados al evitar el enmascaramiento de resultados desfavorables y que la información relacionada con su ejecución y conducción sea de acceso público a la comunidad científica internacional. El registro del EC en esta base de datos es exigido también por el Consejo Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM) como un requerimiento para la publicación de resultados.

El desarrollo de esta investigación se justifica éticamente porque podría proporcionar a los pacientes con infección leve en UPD una nueva alternativa de tratamiento, a través del uso de un medicamento que posee estudios preclínicos *in*

vitro e *in vivo* que muestran su capacidad de inhibir el crecimiento tanto de bacterias como de hongos, con un amplio espectro de actividad antimicrobiana. Además, no está afectado por los mecanismos de resistencia encontrados en otras clases de agentes antimicrobianos disponibles en la práctica médica habitual.⁵⁸⁻⁶²

Los resultados de los estudios de toxicidad,⁶³⁻⁶⁶ genotoxicidad,⁶⁷⁻⁷⁵ irritabilidad dérmica⁷⁶ y oftálmica⁷⁷, absorción cutánea/percutánea⁷⁸ y sensibilización en piel⁷⁹ realizados con el IFA (furfina) del Dermofural[®], muestran que el producto tiene un buen perfil de seguridad. Por otra parte, en el “*Estudio epidemiológico en pacientes de la provincia de Villa Clara sometidos a los ensayos clínicos multicéntricos fases II y III de evaluación clínica del Dermofural[®] en base crema*” no se encontraron evidencias de la potencialidad carcinogénica de la furfina lo cual reafirma la seguridad del producto.⁸⁸

El empleo del placebo como grupo control se justifica desde el punto de vista ético y metodológico. La capacidad de un ensayo de distinguir intervenciones efectivas de inefectivas no puede garantizarse a menos que el control sea un placebo. Sin embargo, el privar a las personas de una intervención de efectividad comprobada y exponerlos a daños, no es ético por lo que la selección del grupo control y su aceptabilidad debe ser establecida en el contexto de la disponibilidad de terapias estándar, la evidencia adecuada que sustente el diseño escogido y las consideraciones éticas.^{20,97,98,99}

Tal es el caso del diseño que se propone para este EC fase III, donde según criterio del grupo nacional de especialistas de Angiología, no se cuenta con ninguna intervención comprobada hasta el momento para la enfermedad objeto de estudio (infección leve asociada a UPD), ni se dispone de ningún tratamiento eficaz ni estandarizado que pueda ser utilizado como control activo o producto de referencia.

A todos los sujetos que participen en el ensayo (reciban placebo o Dermofural[®]), previamente se les hará la cura diaria de la lesión con suero fisiológico a temperatura ambiente y se secará con la mínima fuerza para no dañar el nuevo tejido. En caso de que exista tejido necrótico que favorezca el desarrollo de la infección e impida la cicatrización de la UPD, se realizará el desbridamiento en la

úlceras. Durante el estudio los pacientes deberán tener control metabólico de la glicemia (por medio de una dieta adecuada y prescripción de fármacos hipoglicemiantes a las dosis establecidas) para evitar complicaciones por su patología de base. Igualmente, todos serán examinados diariamente por el especialista para evaluar el estado de la lesión y en caso de que empeore (infección moderada o grave, según criterios IDSA), se interrumpirá inmediatamente el tratamiento y se procederá según lo indicado en el protocolo, además de proporcionar al paciente la atención establecida por la institución para esta patología.

Los investigadores clínicos (IC) y co-investigadores (co-I) participantes, poseen una amplia experiencia y capacitación para tratar este tipo de pacientes. No obstante, recibirán la información referida al Dermofural[®] (forma de presentación, composición, indicación médica, mecanismo de acción, modo de empleo, advertencias en relación a su uso, fecha de fabricación y de caducidad y modo de conservación) y resultados de estudios previos con este producto. También se capacitarán en las normas de BPC y en temas afines con EC.

A los pacientes se les solicitará por escrito la firma del consentimiento informado (CI) de participación en el EC, luego de brindarle la información oral y escrita respecto a la investigación y en presencia de un testigo.

La información relacionada con la identificación de los pacientes será tratada confidencialmente a través de un código de identificación y solo será manejada por el IC principal/responsable, co-I y representante del centro promotor, así como por responsables de la conducción y monitoreo del EC, auditores y/o inspectores en caso de proceder. Además, no se publicarán datos que permitan la identificación de los pacientes.

La seguridad del tratamiento asignado será evaluada durante todo el periodo en que el paciente sea tratado. El personal médico y de enfermería desencadenarán acciones para detectar la aparición de eventos adversos (EA). En caso de identificarse algún EA el paciente recibirá atención médica especializada, de

acuerdo a la naturaleza, gravedad e intensidad del mismo, tomándose las medidas necesarias para su disminución y eliminación.

Para poder ejecutar el EC se requiere de la aprobación previa de su factibilidad, otorgado por la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica del Ministerio de Salud Pública de Cuba, la cual emitió esta aprobación en noviembre de 2022.

El EC se iniciará cuando se obtenga por escrito el autorizo de inicio emitido por la agencia reguladora cubana CECMED.

- Diseño del ensayo clínico

En los EC fase III se verifican aspectos de seguridad y eficacia del fármaco en investigación y se compara con otros tratamientos utilizados o con placebo. En esta fase el número de pacientes a incluir es mayor que en las anteriores y si los resultados obtenidos son suficientes y positivos, la agencia reguladora de medicamentos puede conceder la autorización y comercialización del fármaco con la indicación específica estudiada.²⁰

La realización de este tipo de estudio requiere un largo periodo de tiempo, de un elevado número de pacientes y de recursos económicos considerables, además de que no se permiten modificaciones durante el transcurso del mismo. Sin embargo, el diseño adaptativo es un método que ofrece la posibilidad planificada previamente, de modificar uno o varios aspectos de su diseño en base a los datos que se van obteniendo durante su realización (análisis interino de datos), sin perder la rigurosidad científica y resguardando su integridad y validez.²⁰ Para resguardar la validez científica del ensayo, las adaptaciones deben ser cuidadosamente planteadas en la etapa de planificación previa, etapa crucial en este tipo de ensayos.¹⁰⁰

Un ensayo clínico de diseño adaptativo aumenta las probabilidades de que un paciente reciba un fármaco beneficioso, tiende a completarse más rápido, propicia un mejor uso de los recursos disponibles, acorta la duración del ensayo y usa menos pacientes. Es especialmente útil cuando se dispone de poca información en la cual basar el cálculo del tamaño de la muestra. Por lo tanto, tener un diseño

adaptativo permite ajustar el protocolo dentro del mismo estudio a medida que se obtienen más datos, es ético y eficiente, además de que permite que la creciente evidencia guíe el estudio.^{100,101}

El diseño adaptativo se concibe por etapas y en cada una de ellas, se analizan los datos y se toma la decisión de continuar o detener el ensayo. Si continúa, es posible que se realicen modificaciones en algunos aspectos del protocolo como procedimientos de diagnóstico, criterios de elegibilidad, dosis de estudio, entre otras.¹⁰⁰

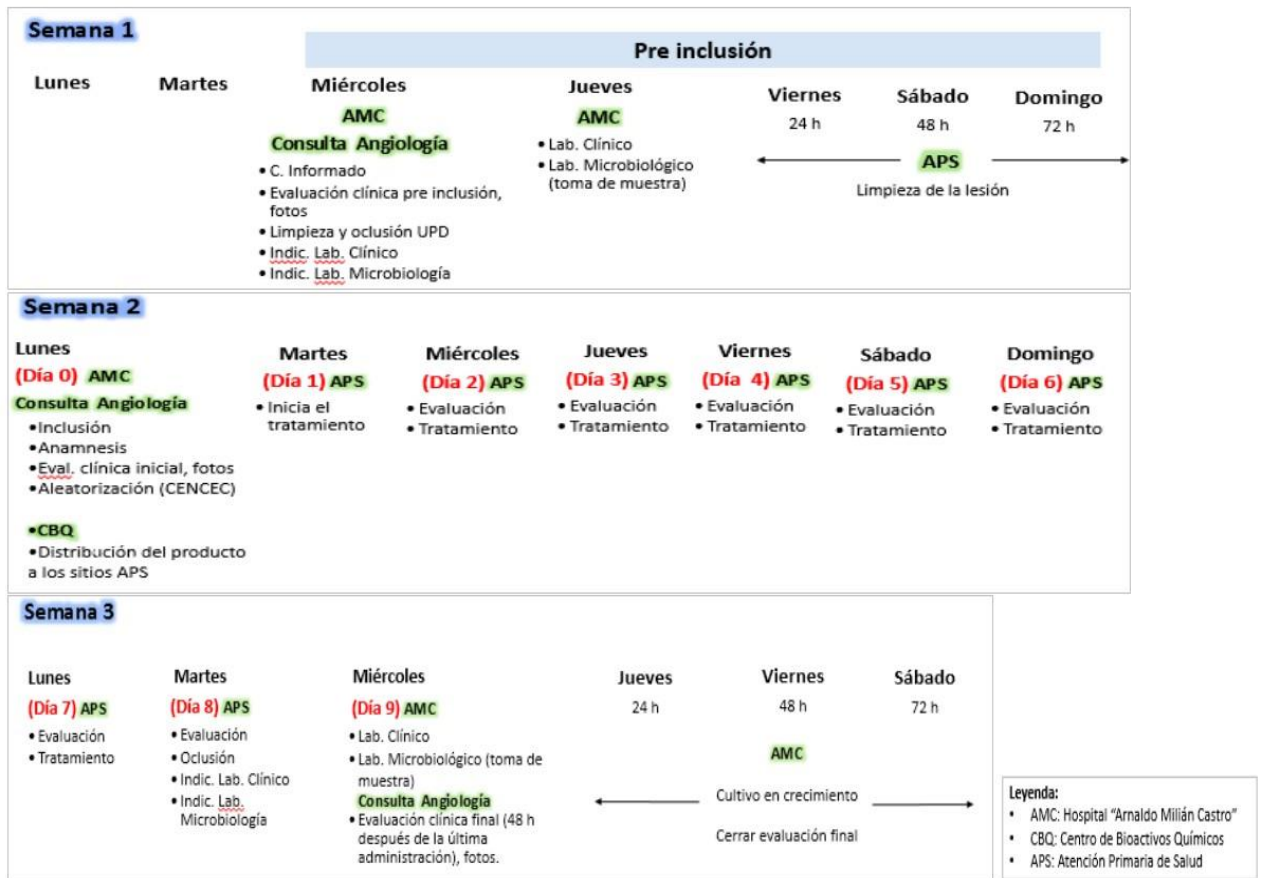
Teniendo en cuenta los argumentos anteriores, el equipo de investigadores participantes en la elaboración del protocolo del EC fase III del Dermofural[®] (Anexo 3), llegó al consenso de realizar un diseño adaptativo y en dos etapas: la primera de carácter exploratorio mientras que la segunda tendrá como objetivo la confirmación terapéutica.

La etapa 1 será un estudio controlado con placebo (con un periodo de pre inclusión), aleatorizado (1:1), paralelo, a doble ciego y multicéntrico. El tamaño de muestra será de 60 pacientes y se incluirán 30 por grupo:

- Grupo de estudio: cura de la lesión y tratamiento tópico con Dermofural[®] (una aplicación diaria, durante 7 días).
- Grupo control: cura de la lesión y tratamiento tópico con placebo (una aplicación diaria, durante 7 días).

La etapa 2 se diseñó abierto, multicéntrico, con un grupo de tratamiento con Dermofural[®], controlado, pues para esta etapa se contemplará el uso de un grupo de control externo por muestreo por remplazamiento correspondientes a los controles utilizados para la etapa 1. La aplicación del tratamiento será diaria y durante 7 días.

- Cronograma de la etapa 1 del ensayo clínico:



En la Etapa 2 se sigue el mismo cronograma que en la etapa 1, excepto en el Día 0 (semana 2) que no hay que hacer aleatorización porque solo existirá un grupo de tratamiento con Dermofural®.

Cuando concluya la etapa 1 se realizará un análisis intermedio donde se determinará la eficacia del Dermofural®. Si la probabilidad de satisfacer la hipótesis del estudio en la etapa 1 es pequeña en el grupo de estudio, se detiene el ensayo por futilidad y no se ejecuta la etapa 2. En caso contrario se definirá la hipótesis de estudio de la etapa 2 y conocidas las proporciones de respuesta para el brazo control y el de tratamiento, se realizará el cálculo del tamaño de muestra para esta segunda etapa.

En ambas etapas la pre inclusión de pacientes se hará en la consulta externa de Angiología del sitio clínico principal (Hospital Universitario Araldo Milián Castro). En ella el investigador principal explicará las características del EC (proceso de

consentimiento informado), realizará la evaluación clínica e indicará la realización de exámenes de laboratorio clínico y microbiológico en el propio hospital (toma de muestras al siguiente día). Durante la espera del resultado del cultivo microbiológico, el paciente acudirá diariamente (3 días) al policlínico de la Atención Primaria de Salud (APS) al que pertenece, para la limpieza de la lesión.

Una vez que se confirme microbiológicamente la presencia de infección en la lesión se procederá a la inclusión del paciente en el EC (día 0) en el hospital. En el día 0 de la etapa 1, se realizará la asignación aleatoria de los pacientes de acuerdo a factores pronósticos a uno de los grupos de tratamiento. Además, se determinará clínicamente la presencia de signos y síntomas de infección de la UPD luego de las 3 curas realizadas en la APS.

La asignación aleatoria se hará centralizada y estratificada por factores pronósticos, mediante un método de asignación dinámico estratificada (minimización). El procedimiento se realizará para el caso de dos grupos de tratamiento. Se programará por el Responsable de Estadística en el software MININ (MINIM (MS-DOS program by Stephen Evans, Simon Day and Patrick Royston disponible en <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/guide/randser.htm>).

Para garantizar la adherencia al tratamiento, los pacientes asistirán diariamente a los sitios clínicos de la APS, donde se les realizará la limpieza de la úlcera, la aplicación tópica del tratamiento correspondiente y la oclusión de la lesión (vendaje). Diariamente se verificará el cumplimiento del tratamiento y se procederá con la evaluación clínica y de seguridad, por los especialistas de la APS.

En la evaluación clínica del último tratamiento administrado (día 7 de evaluación), el especialista de la APS indicará al paciente los exámenes de laboratorio clínico y microbiológicos finales.

Las muestras se tomarán a las 48 horas después de la última aplicación del tratamiento y a continuación, el investigador principal realizará la evaluación clínica final del paciente en la consulta de Angiología del hospital. Una vez obtenido el

resultado del cultivo microbiológico (entre 24 y 72 horas) se cierra la evaluación final.

La evaluación de cada paciente, pre tratamiento, durante y al finalizar el mismo, contemplará la recogida de información respecto a variables clínicas, microbiológicas y de seguridad.

La evaluación clínica diaria durante el período de tratamiento, incluye: examen físico (evaluación de las manifestaciones clínicas locales de infección en la úlcera del pie diabético) y signos vitales. El cultivo microbiológico y los exámenes de laboratorio clínico (hemograma completo, creatinina, eritrosedimentación, conteo de plaquetas y transaminasas) se efectuarán antes de iniciar tratamiento y 48 horas después de finalizado el mismo. Se identificarán los eventos adversos asociados desde el inicio del tratamiento y hasta la evaluación final. Se determinarán los valores de la hemoglobina glicosilada al inicio del estudio para determinar el control glucémico del paciente.

El investigador principal tomará fotos de la lesión antes de iniciar tratamiento (pre inclusión e inclusión) y al final del estudio (48 horas después de la última administración) con una cámara fotográfica digital (configurada a una resolución de 1024x768 pixeles) o con teléfono celular (resolución de 8 Mega pixeles), sin filtros de luz ni iluminación artificial. La toma de fotos se realizará como parte del examen físico para ilustrar y complementar la evaluación clínica del área afectada, teniendo en cuenta para ello la presencia o no de los signos físicos locales de infección asociados a la UPD.

Para definir el tipo de infección se procederá con el cultivo microbiológico en Agar sangre y MacConkey; mientras que para definir y evolucionar la intensidad de la infección se tendrán en cuenta los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas IDSA (Anexo 2).

- Criterios para la selección de los sujetos participantes en el ensayo clínico

Universo de estudio:

Pacientes adultos de ambos sexos, residentes en Cuba, portadores de una UPD con infección leve causada por diferentes agentes microbianos, que asistan a los sitios clínicos participantes.

Criterios diagnósticos:

UPD que presente signos y síntomas clínicos característicos de infección bacteriana leve (inflamación, induración, sensibilidad, edema local, rubor, eritema, dolor local, calor local, hiperestesia y secreción purulenta o no) y con cultivo microbiológico para confirmar la presencia de agentes microbianos (bacterias grampositivas, gramnegativas).

Este criterio diagnóstico se estableció acorde a lo establecido por IDSA que define como infección leve en UPD aquella infección local que abarca solo piel y tejido celular subcutáneo (sin compromiso de tejidos más profundos y sin signos de compromiso sistémico). Si hay presencia de eritema debe estar entre 0,5cm y 2,0cm alrededor de la úlcera. Otras características de la lesión que pueden aparecer son la secreción purulenta o no, rubor, calor local, dolor local, edema local, induración, sensibilidad, inflamación e hiperestesia (Anexo 1).

El aislamiento y cultivo bacteriológico se efectuará según el método de diagnóstico microbiológico de las infecciones del pie diabético que se lleva a cabo en la institución hospitalaria participante en el EC.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico microbiológico y clínico de UPD superficial con infección leve, de nuevo diagnóstico o previamente tratada.

- UPD de grado 1 según la clasificación de Wagner.
- UPD neuropática.
- Tiempo transcurrido desde el último tratamiento indicado para la UPD \geq 4 semanas.
- Pacientes \geq a 19 años.

- Pacientes que expresen voluntariedad escrita mediante la firma del consentimiento informado para participar en la investigación.

Criterios de exclusión

- Embarazo, puerperio o lactancia.
- Antecedentes de alergia o hipersensibilidad al Dermofural®/ placebo o a alguno de sus componentes.
- Enfermedades crónicas descompensadas que incluye, pero no se limita a: diabetes mellitus, insuficiencia venosa, hipertensión arterial, asma bronquial, fibrosis intersticial, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, estenosis aórtica, endocarditis, angina de pecho inestable, arritmia cardíaca.
- Pacientes que estén siendo tratados con inmunoterapia u otro tratamiento oncológico o que lo hayan recibido en los últimos tres meses previos a este estudio.
- Enfermedades autoinmunes.
- Antecedentes de enfermedades psiquiátricas o incapacidad mental que le impidan expresar su voluntariedad de participar en el estudio o dificulte su evaluación y tratamiento.
- Paciente que haya participado recientemente (1 mes) o que esté participando en otro ensayo clínico en el momento de la selección.
- Pacientes con infecciones sistémicas o locales activas que requieran el empleo de otros agentes antibacterianos.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento antibacteriano sistémico en las 72 horas previas al momento de la selección.
- Paciente que incumpla con al menos una de las curas diarias en el periodo de pre inclusión.
- Cuando un paciente cumpla con el 3er criterio de exclusión se podrá citar a consulta, en un período de tiempo acordado entre el médico y el paciente, para reevaluar su respuesta al tratamiento de la enfermedad crónica en cuestión.

Criterios de salida

No se considerará criterio de salida. Todos los incluidos se usarán para evaluar la seguridad del producto.

- Evaluación de la respuesta

Primeramente se establecieron las siguientes variables:

Variable Principal

Respuesta global: combinación de respuesta clínica y microbiológica

Variables Secundarias

Relacionadas con la seguridad (ocurrencia, descripción, gravedad, intensidad, duración relación de causalidad, actitud frente al tratamiento y resultado del de evento adverso)

Variables de Control

Edad, peso, talla, antecedentes patológicos personales, hábitos tóxicos, tipo de diabetes, tiempo de evolución de la diabetes, hemoglobina glicosilada, localización de la UPD, tiempo de evolución de la UPD, tipo de infección, tratamiento previo de la UPD y cumplimiento del tratamiento asignado.

Variables descriptivas

Sexo, color de la piel, tratamiento concomitante y tratamiento indicado para la diabetes.

Todas las variables anteriores se tendrán en cuenta en ambas etapas del ensayo.

Posteriormente se definieron los exámenes y evaluaciones a realizar durante el estudio.

Los exámenes y su frecuencia, se detallan a continuación:

Exámenes	Variables de respuesta que contemplará	Frecuencia
Anamnesis	Sexo, fecha de nacimiento	Evaluación pre inclusión

	Datos generales del paciente (peso, talla, edad, color de la piel), criterios de selección	Evaluación Inicial
	APP, de la DM tipo, tiempo de evolución y tratamiento indicado, fecha de aparición y tiempo de evolución de la UPD, hábitos tóxicos.	Evaluación inicial
Examen físico	Localización de la UPD	Evaluación inicial
	Examen de sistema de órganos Presencia de signos y síntomas de infección en la UPD	Evaluación pre inclusión Evaluación inicial Evaluación durante el tratamiento (diaria por 7 días) Evaluación final
	Severidad de la infección. Se tomarán fotos de la lesión.	Evaluación pre inclusión Evaluación inicial Evaluación final
	Signos vitales	Evaluación durante el tratamiento (diaria por 7 días).
Evaluación del cumplimiento del tratamiento	Cumplimiento del esquema de tratamiento. Control de signos vitales. Eventos Adversos. Tratamiento concomitante	Evaluación durante el tratamiento (diaria por 7 días)
Cultivo microbiológico	Microorganismo infeccioso, tipo de infección en la UPD. Antibiograma	Evaluación pre inclusión Evaluación final (si procede)
Control de la glicemia	Hemoglobina glicosilada	Evaluación inicial

Exámenes complementarios de laboratorio clínico. (hemograma completo, creatinina, conteo de plaquetas, eritrosedimentación y transaminasas)	Eventos adversos	Evaluación pre inclusión Evaluación Inicial Evaluación final
--	------------------	--

Las evaluaciones a realizar serán las siguientes:

Evaluación pre inclusión

Esta evaluación se realizará en el sitio clínico principal antes de iniciar el tratamiento asignado. El investigador, en un primer momento, explicará las características del ensayo clínico (proceso de consentimiento informado), asignará un código de pre inclusión y recogerán los datos demográficos del paciente. Se verificarán los criterios de selección, la severidad de la infección según criterios IDSA y se tomará foto de la lesión inicial. Se indicará extracción de sangre para las determinaciones de laboratorio clínico (hemograma completo, creatinina, conteo de plaquetas, eritrosedimentación, transaminasas, hemoglobina glicosilada) y el cultivo microbiológico, que se realizarán al día siguiente. Se le entregará al paciente una remisión para la consulta habilitada en la APS a la que asistirá durante tres días para la limpieza de la lesión. Una vez obtenidos los resultados del cultivo microbiológico el paciente acude a un segundo momento de evaluación (día 0) donde se definirá su inclusión o no en el estudio.

Evaluación Inicial (día 0)

Esta evaluación se realizará en el sitio clínico principal una vez verificado que el paciente cumple los criterios de selección. Se recogerán los datos generales del paciente, de la DM tipo, tiempo de evolución y tratamiento indicado, antecedentes

patológicos personales y hábitos tóxicos. También contemplará un examen físico y una evaluación clínica que facilitará la recogida de información respecto a la UPD, su localización, el tiempo de evolución, la presencia de signos y síntomas de infección. Se especificarán los tratamientos previos de la UPD, fecha de inicio de los síntomas de la infección en la úlcera. Se tomarán fotos de la lesión en el día 0 y se reflejará los resultados de los exámenes de laboratorio clínico y del cultivo microbiológico, del tipo de infección, así como del antibiograma. Se realizará la aleatorización del sujeto y se remitirá a la consulta de la APS para iniciar tratamiento.

Cumplimiento del tratamiento (diaria por 7 días)

Se realizará diariamente en el sitio clínico de la APS asignado. Se verificará el cumplimiento o no del esquema indicado, se medirán los signos vitales pre tratamiento y 1 hora post tratamiento (tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria), así como la ocurrencia o no de EA y el requerimiento o no de tratamiento concomitante.

Evaluación durante el tratamiento (diaria por 7 días).

Se realizará diariamente en el sitio clínico de la APS asignado. Previa aplicación de la dosis correspondiente del tratamiento asignado, se realizará diariamente el examen físico y evaluación clínica que facilitará la recogida de información respecto a la UPD. Se recogerá la ocurrencia o no de eventos adversos en relación a la dosis anterior y el tratamiento concomitante asociado. La seguridad se considerará en cada evaluación del paciente por referencia espontánea del mismo, juicio clínico y por entrevista dirigida por el médico. A criterio del especialista y de acuerdo a los APP, se indicarán exámenes de laboratorio clínico si es necesario.

En el día 8 (séptima evaluación) se indicarán los exámenes de laboratorio clínico y el cultivo microbiológico finales y se remitirá el paciente para la evaluación final.

Evaluación al final del tratamiento.

La evaluación final se realizará en el sitio clínico principal transcurridas 48 horas de la última aplicación del tratamiento con Dermofural®/ placebo. Se realizará el examen físico y evaluación clínica que facilitará la recogida de información respecto

a la UPD y se tomarán fotos de la lesión final. Se evaluará la ocurrencia o no de EA y el requerimiento o no de tratamiento concomitante.

Se evaluará el resultado del examen microbiológico (si procede), el tipo de infección, así como el antibiograma. Además, se realizará extracción y procesamiento de muestra de sangre para las determinaciones de laboratorio clínico (hemograma completo, creatinina, conteo de plaquetas, eritrosedimentación y transaminasas).

Se reflejará la evaluación individual de la respuesta al tratamiento asignado.

Los criterios para la evaluación de la respuesta de la variable principal (respuesta global) se definieron de la siguiente forma:

Satisfactoria: cuando a las 48 horas de la última aplicación del tratamiento asignado, la respuesta clínica de la lesión está en la categoría “no infectada” (no presencia de ningún signos y síntomas clínicos: inflamación, induración, sensibilidad, edema, rubor, eritema, dolor, calor local, hiperestesia y secreción purulenta) y presente respuesta microbiológica (ausencia de crecimiento bacteriano en la UPD o úlcera cicatrizada).

No satisfactoria: cuando a las 48 horas de la última aplicación del tratamiento asignado, la respuesta clínica de la lesión está en las categorías “leve”, “moderado” o “severa” con o sin crecimiento bacteriano en la UPD, o presente respuesta clínica en la categoría “no infectada” con crecimiento bacteriano en la UPD.

La respuesta clínica se evaluará teniendo en cuenta la severidad de la infección, según los criterios de la IDSA (Anexo 1) en las categorías de: no infectada, leve, moderada y severa. Se determinará la presencia o no de los signos y síntomas de infección de la UPD (inflamación, induración, sensibilidad, edema local, rubor, eritema, dolor local, calor local, hiperestesia y secreción purulenta o no purulenta), mediante la variable dicotómica: sí/no. La toma de fotos que se realizará como parte del examen físico, complementará la evaluación clínica del área afectada.

La respuesta microbiológica reflejará el resultado del cultivo microbiológico en las siguientes categorías: con crecimiento, sin crecimiento y muestra no apta para el estudio. Las muestras se tomarán antes de la primera aplicación del tratamiento y

a las 48 horas de finalizar el mismo. Se clasificará(n) el(los) microorganismo(s) causante(s) de la infección y se realizará el antibiograma.

La evaluación de la respuesta de las variables secundarias relacionadas con la seguridad, se realizará de la siguiente forma:

- Ocurrencia de EA: respuesta dicotómica sí/no, dependiendo de la ocurrencia o no de eventos adversos durante el estudio y hasta 48 horas posteriores a la culminación del tratamiento. El control y registro de los valores de los signos vitales (tensión arterial sistólica/diastólica, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria) y de los resultados de los exámenes complementarios de laboratorio clínico (hematológicos y de química sanguínea) contribuirán a la identificación de los EA.
- Descripción del EA: se recogerá el nombre del evento adverso que se presentó.
- Gravedad del EA: se clasificará como grave/serio o no grave/no serio, según criterios de EA grave definido en la Regulación 45/2007 del CECMED).¹⁰²
- Intensidad del EA: se evaluará como leve, moderado y severo. ¹⁰²
- Duración del EA: se recogerán la fecha de inicio y fin del EA.
- Relación de causalidad: se clasificará como muy probable/seguro, probable, posible, improbable, no relacionado, no evaluable/no clasificable. ¹⁰²
- Actitud frente al tratamiento: se registrará si a causa del EA hubo o no cambios, interrupción temporal o definitiva del tratamiento en estudio.
- Necesidad de tratamiento del EA: se especificará si el evento requirió tratamiento o no, y en caso afirmativo se especificará dicho tratamiento y el esquema indicado.
- Resultado del EA: se especificará si el resultado del evento adverso fue recuperado, mejorado, persiste, deja secuelas o provoca la muerte.

Las variables de control se evaluarán de la siguiente forma:

- Edad: se calculará en años, a partir de la fecha de nacimiento hasta el momento de la inclusión del paciente en el EC.

- Peso: se referirá en kilogramos.
- Talla: se reflejará en centímetros.
- Antecedentes patológicos personales: se recogerá mediante respuesta dicotómica (sí/no). En caso de respuesta afirmativa se referirá la presencia de enfermedades concurrentes tales como: insuficiencia venosa, hipertensión arterial, hiperlipidemias, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, estenosis aórtica, endocarditis, angina de pecho inestable, entre otras. Se especificará el esquema de tratamiento médico que el paciente tiene indicado para las mismas. Además, los antecedentes de úlceras en los miembros inferiores, historia de amputación mayor o historia de amputación menor.
- Hábitos tóxicos: se recogerá el hábito de fumar y alcoholismo. El primero se clasificará en las categorías de fumador (si fuma al menos un cigarrillo en el momento en que se desarrolla el estudio), exfumador (si no fuma en el momento del estudio, pero tiene antecedentes de haber sido fumador) y no fumador (nunca ha fumado). El alcoholismo se referirá mediante respuesta dicotómica (sí/no), considerándose positivo si el paciente consume más de 15 g/d de etanol (mujeres) y más de 30 g/d (hombres).
- Tipo de diabetes: se clasificará en tipo I y tipo II.
- Tiempo de evolución de la diabetes: Se calculará a partir de las fechas de diagnóstico de la diabetes hasta el momento de la inclusión del paciente en el EC (meses o años).
- Hemoglobina glicosilada: se determinará al inicio del estudio mediante la extracción y el procesamiento de muestra de sangre en ayunas y se registrará su valor en %. Cifras por debajo de 6,5 % se clasificarán como normales mientras que los valores iguales o mayores a 6,5 % se consideran como hiperglucémicos.

- Localización de la UPD: se registrará según el miembro inferior afectado (pie derecho, pie izquierdo) y el lugar de la lesión (dedos, dorso, planta, calcáneo, lateral interno, lateral externo, transmetatarsiana).
- Tiempo de evolución de la UPD: se calculará a partir de las fechas de aparición/diagnóstico de la UPD hasta el momento de la inclusión del paciente en el EC (días, semanas, meses).
- Tipo de infección en la UPD: se clasificará la infección como monomicrobiana (predominio de Gram+) o polimicrobiana (Gram+, Gram-) según el resultado del cultivo microbiológico y antibiograma indicado.
- Cumplimiento del tratamiento asignado: se controlará a partir de la información reflejada en la historia clínica del paciente y el registro de administración del tratamiento que lleva a cabo el co-investigador responsable de la aplicación, en el momento en que se realiza la misma.

Las variables descriptivas se evaluarán como sigue:

- Color de la piel: se registrará como blanca, negra, mestiza o amarilla.
- Sexo: se reflejará como femenino o masculino, según corresponda.
- Tratamiento concomitante: se registrará la información relacionada con los medicamentos que se le indiquen y administren al paciente (nombre de medicamento, esquema de tratamiento indicado, fecha de inicio y final).
- Tratamiento indicado para la diabetes: Se especificará el o los tratamientos médicos que se le indiquen al paciente durante el curso de la diabetes y su esquema de administración (dosis, frecuencia y duración).

Finalmente se establecieron los criterios de éxito o fracaso individual para ambas etapas del estudio:

Paciente respondedor (éxito): Se considerará paciente respondedor aquel cuya respuesta global sea satisfactoria.

Paciente no respondedor (fracaso): Se considerará paciente no respondedor aquel, cuya respuesta global sea no satisfactoria.

Los criterios de éxito o fracaso de la terapéutica:

Éxito terapéutico (etapa 1): el tratamiento con Dermofural® será considerado superior al placebo, si a las 48 horas de la última aplicación del mismo, la proporción de la respuesta “clínica y microbiológica” en los pacientes tratados, supera a la proporción de la respuesta propiamente dicha en los pacientes que reciben el tratamiento control, en una magnitud que se define *a posteriori*, una vez concluida la etapa 1 del estudio.

Fracaso terapéutico (etapa 1): el tratamiento con Dermofural® será considerado no superior al placebo, si a las 48 horas de la última aplicación del mismo, la proporción de la respuesta “clínica y microbiológica” en los pacientes tratados, no supera a la proporción de la respuesta propiamente dicha en los pacientes que reciben el tratamiento control, en una magnitud que se define *a posteriori*, una vez concluida la etapa 1 del estudio.

Los criterios de éxito y fracaso de la etapa 2 dependerán de los resultados de la 1ra etapa y de la hipótesis por definir para la 2da etapa.

- Análisis estadístico

A continuación se resumen los procedimientos para determinar el número mínimo de sujetos requeridos para evaluar la hipótesis del estudio y el plan de análisis estadístico.

Número de sujetos planificados

La etapa 1 tendrá un tamaño de muestra fijo con 30 sujetos en cada grupo (estudio y control). Una vez completada la inclusión de los primeros 60 pacientes, se procederá a calcular la proporción de éxito en el grupo control para estimar el tamaño de muestra en la siguiente etapa. En esta 2da fase se contempla el uso de un grupo de control externo que corresponde a los utilizados en la 1ra fase. El tamaño muestral de la etapa 2 se calculará en función de la diferencia obtenida ($\Delta = p_1 - p_2$) como se describe en la literatura consultada.¹⁰³

Las hipótesis a contrastar serían:

$$H_0: \pi_2 - \pi_1 \leq 0 \quad \text{y} \quad H_1: \pi_2 - \pi_1 > 0$$

donde π_1 representa la proporción, en el universo de estudio, de pacientes respondedores (lesión no infectada y ausencia de crecimiento bacteriano a las 48 horas de la última aplicación) con el uso de Placebo, y π_2 representa la proporción de pacientes respondedores con el uso de Dermofural®.

El tamaño muestral se determinará por la fórmula:

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2(p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2))}{\epsilon^2}$$

p_1 = proporción de pacientes respondedores observados con el uso de Placebo

p_2 = proporción de pacientes respondedores observados con el uso de Dermofural

n_1 = tamaño de muestra del grupo control

n_2 = tamaño de muestra del grupo de estudio $n = n_1 + n_2$ = tamaño de muestra total

α = error de tipo I

β = error de tipo II

El tamaño estimado para la etapa 2 estaría formado por los pacientes de estudio determinados por la fórmula antes expuesta y los controles de la etapa 1 pareados según las variables de control. La razón de asignación en el pareamiento será de 1:1 controles por individuo en estudio. Los controles serán elegidos por muestreo aleatorio con remplazamiento a partir de los controles similares de la etapa 1.

El tamaño final del estudio, en tanto no se calcule el tamaño de muestra para la etapa 2, no se puede determinar *a priori*.

Plan de análisis estadístico

De forma general, el tipo de análisis se realizará de acuerdo con la naturaleza de las variables: cuantitativa o cualitativa y a su escala de medición: nominal, ordinal, de intervalo, etc. Para evaluación del efecto y la seguridad, todas las pruebas de significación, excepto el análisis principal, serán de dos colas, con $\alpha = 0.05$. La potencia se calculará a posteriori. Si fuera necesario realizar comparaciones múltiples se ajustará en nivel de significación según el caso. El efecto de las

variables de control se realizará durante el análisis por métodos multivariados como la regresión logística para variables binarias y la regresión lineal múltiple para variables independientes cuantitativas. Si se ejecuta alguna prueba estadística no prevista se explicarán los motivos para ello en el Informe de Procesamiento Estadístico del EC.

Los datos se procesarán mediante el Sistema estadístico R, versión 4.0.3, u otro sistema automatizado de cómputo validado, presentándose sus resultados en tablas y gráficos estadísticos.

Las poblaciones a definir serán las siguientes:

Población por intención de tratar (ITT): Estará constituida por todos los pacientes que hayan sido asignados a uno de los grupos de tratamiento, sin importar si estos llegan o no a concluir el tratamiento establecido por protocolo y con independencia de cuál sea la causa de tal interrupción o salida prematura del estudio. Los pacientes se analizarán según su asignación aleatoria.

Población por protocolo (PP): Se define como el subconjunto de la población ITT que no presenta violación mayor del protocolo. Los pacientes se analizarán según su asignación aleatoria.

Población de seguridad: Incluirá todos los pacientes tratados. Los pacientes se analizarán según el tratamiento recibido.

El análisis de la inclusión incluirá la totalidad de pacientes del estudio sin distinción de etapas. Se aplicará a la población ITT. Se realizarán análisis que describan el comportamiento de la inclusión y distribución de sujetos en el tiempo en los distintos grupos en estudio.

El análisis exploratorio de los datos se aplicará a la población ITT. Para la exploración de datos se realizarán análisis que permitan valorar el comportamiento de las variables del estudio, así como el cumplimiento de las hipótesis necesarias para la aplicación de las pruebas estadísticas que se utilizarán. Se consideran cinco grupos de variables:

VARIABLES CUALITATIVAS RELACIONADAS CON LA EFICACIA

VARIABLES CUANTITATIVAS RELACIONADAS CON LA EFICACIA

VARIABLES DE CONTROL CUANTITATIVAS

VARIABLES DE CONTROL CUALITATIVAS

VARIABLES DESCRIPTIVAS

El análisis de la homogeneidad entre los grupos se aplicará a las poblaciones ITT y PP con el objetivo de verificar la comparabilidad de los grupos de tratamiento con respecto a las variables de control. Solo se realizará en la etapa 2.

Para la evaluación de la eficacia se analizarán las variables binarias y cuantitativas. Se calculará el tamaño del efecto a partir del riesgo relativo para la variable principal de respuesta presencia de manifestaciones clínicas locales de infección y grupo a través de una tabla de contingencia. Se ajustará además un modelo de regresión logística múltiple para la variable principal de respuesta como variable dependiente y para la variable grupo de tratamiento y variables de control como variables independientes.

Además, se realizará un test exacto de Fisher o prueba de independencia Ji cuadrado para la comparación de proporciones con nivel de confianza de 0.05.

El análisis de los eventos adversos e interrupciones del estudio se aplicará a la población de seguridad. Se confeccionarán tablas de contingencia por grupo de tratamiento del cumplimiento del tratamiento, causas de no cumplimiento y ocurrencia, tipo, gravedad, intensidad, relación de causalidad, tratamiento, actitud frente al tratamiento, necesidad de tratamiento y resultado del evento adverso. Se mostrarán medidas resúmenes, en general y por grupo de tratamiento, de duración del evento adverso. Se confeccionarán listados de las variables de interés.

- Aseguramiento y aspectos legales

Por último, se refieren algunos aspectos legales y de aseguramiento que son importantes para que el ensayo clínico fase III se ejecute según lo previsto en el protocolo.

Una vez concluida la elaboración del protocolo con sus anexos correspondientes, se entregará a la Autoridad Reguladora (CECMED), para su revisión y aprobación. Posterior a la aprobación del protocolo, se organizará el Taller de Inicio del EC dirigido por el centro promotor CBQ y el CENCEC, en el cual participarán todos los integrantes del equipo de IC y co-I de los sitios clínicos. En este taller se presentará el Dermofural® como producto en investigación; la UPD: su diagnóstico y el de infección bacteriana asociada, tratamiento, evolución y experiencia del uso previo del Dermofural® en esta patología. También se presentarán las normas de BPC y cómo garantizar su cumplimiento a partir de la adherencia a los procedimientos descritos en el protocolo; se referirán las responsabilidades que asumirá cada uno de los integrantes del equipo de IC y co-I de los sitios clínicos durante la ejecución del ensayo y se informarán la frecuencia y los objetivos del monitoreo del EC. Se hará especial énfasis en la solicitud del consentimiento informado de participación de los sujetos, en el registro de la información que se genere, así como en el completamiento de la documentación a archivar durante todo el EC.

La ejecución del EC en cada sitio se iniciará con la visita de inicio en el sitio, en la que participarán los responsables de la conducción por el CENCEC, los investigadores promotores y los investigadores involucrados en la institución. En la misma se discutirán nuevamente los aspectos relacionados con el diseño del protocolo de investigación, los criterios de selección de pacientes, el tratamiento, las evaluaciones del paciente, el proceder adecuado para la aleatorización de los pacientes, manejo y conservación del producto en estudio y el llenado de la documentación, de acuerdo con el cumplimiento de las BPC. Se discutirá el flujograma de pacientes en cada servicio involucrado, de modo que se garantice la trazabilidad de la información generada durante el EC.

Entre el centro promotor CBQ y el CENCEC se estableció un contrato de trabajo a partir del cual quedaron explícitas las actividades a realizar en cada etapa, desde la planificación/confección del protocolo de investigación hasta la confección del informe final del EC por el equipo de trabajo del CENCEC. También existe un convenio de trabajo entre el CENCEC y los sitios clínicos, con las responsabilidades

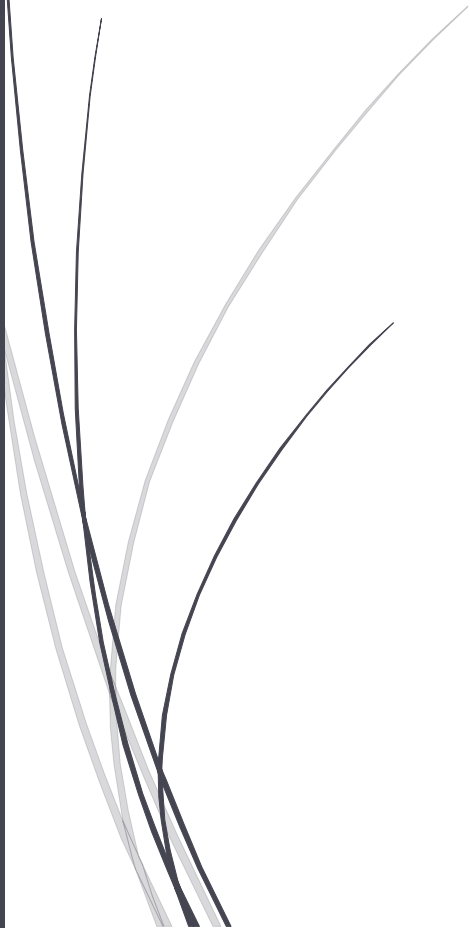
de cada uno de ellos y se establecieron los compromisos de confidencialidad y participación de los investigadores clínicos. El personal responsable de la conducción y monitoreo del EC por el CENCEC verificará que el mismo sea conducido de acuerdo a las BPC.

El centro promotor CBQ será el responsable del suministro del Dermofural®/ placebo. Los recursos humanos necesarios para garantizar y facilitar la ejecución del EC de acuerdo a los procedimientos del EC y las normas de BPC, se facilitarán por los propios servicios de los sitios clínicos a involucrarse en la ejecución del ensayo.

Los recursos materiales requeridos para garantizar la adecuada ejecución del EC (insumos hospitalarios) se garantizará por el MINSAP a través del suministro de este tipo de recurso para la asistencia médica en el sitio clínico. El material de oficina necesario para garantizar la impresión y reproducción de la documentación del EC, será responsabilidad del CENCEC y CBQ.



Conclusiones

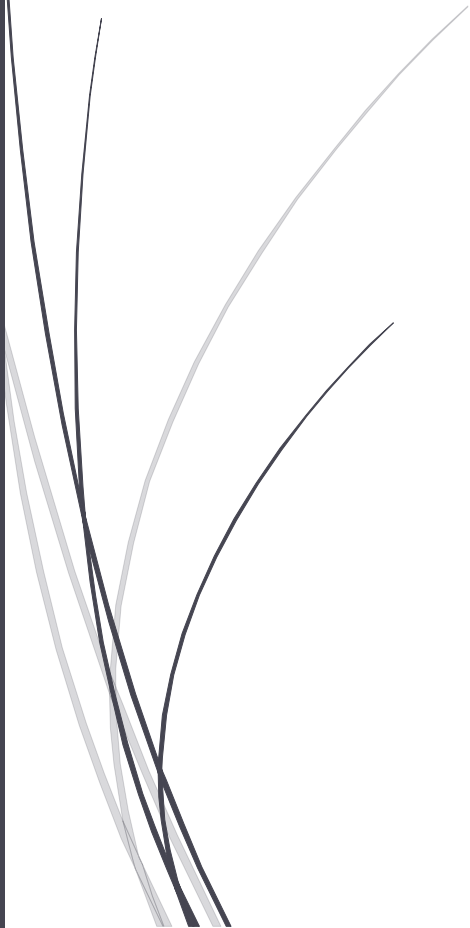


Conclusiones

1. Se realizó una exhaustiva y actualizada revisión bibliográfica sobre el objeto de investigación a evaluar en el protocolo del ensayo clínico fase III relacionado con la evaluación de la eficacia y seguridad del Dermofural® como antibacteriano, en pacientes adultos con infección leve en úlcera de pie diabético.
2. Se establecieron como elementos previos al diseño del protocolo la selección del problema de salud a tratar, la conformación del equipo de investigadores responsables de la elaboración del protocolo, la selección de los sitios clínicos participantes en el ensayo y el cronograma de trabajo.
3. Se propuso un diseño de ensayo clínico fase III, adaptativo, prospectivo, controlado con placebo, a doble ciego en su primera etapa, aleatorizado, paralelo, y multicéntrico, en correspondencia con lo establecido en las BPC y demás regulaciones vigentes, a nivel nacional e internacional.
4. En el diseño del protocolo se establecieron de forma precisa y adecuada, los criterios de selección de los pacientes, las variables de respuesta, sus métodos de evaluación y el plan de análisis estadístico para el procesamiento de los resultados, de manera que el ensayo clínico pueda ser ejecutado con mayor eficiencia y efectividad.




Recomendaciones

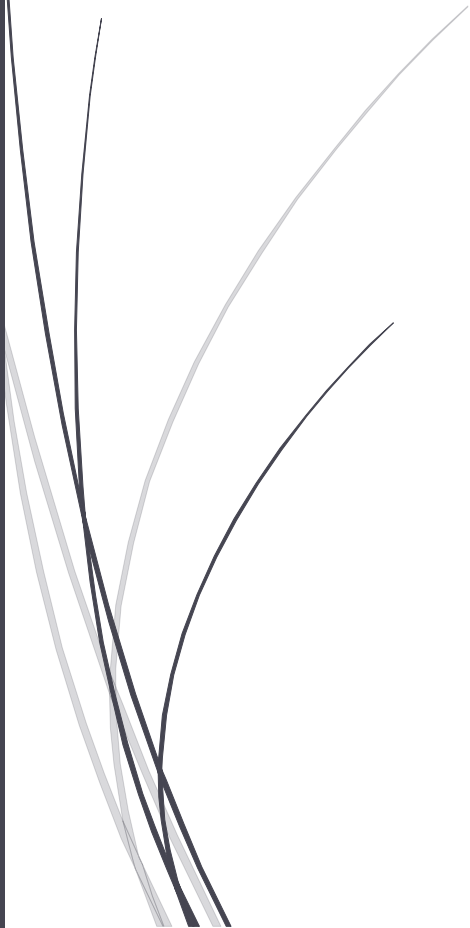


Recomendaciones

Organizar y desarrollar el Taller de Inicio del Ensayo Clínico con la participación de todos los investigadores de los diferentes sitios clínicos en los que se ejecutará el estudio.



*Referencias
bibliográficas*



Referencias Bibliográficas

1. Bonal Falgas J, A Dominguez-Gil Hurlé, M Gamundi Planas, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E. Editores. Farmacia Hospitalaria: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 3^{ra} edición. 2004. Tomo I: 325-362.
2. Marañón Cardonne T, León Robaina R. La investigación Clínica. Un primer acercamiento. Rev Hum Med 2015; 15(1). Ciudad de Camagüey. ISSN 1727-8120. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202015000100010.
3. Laporte, J. R. (1998). Principios básicos de la investigación clínica. Madrid. Editorial Doyma.
4. González Lugo Y, Cuellar de la Cruz M.E, Alonso Rodríguez H.L. Diseño del servicio de ensayos clínicos a través de la gestión por procesos en el Centro de Bioactivos Químicos. Tesis para optar por el título de Máster en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. 2016.
5. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Registro Dermofural 0,15%. La Habana: CEDMED; 2015. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/content/dermofural%C2%AE-015>.
6. Centro de Bioactivos Químicos. Efecto y seguridad del Dermofural® 0,15% ungüento en el tratamiento antibacteriano de pacientes con infección leve en UPD. Fase II. Informe Final. Octubre 2018.
7. Standards of Medical Care in Diabetes - 2022: Diabetes Care 2022;45 (Suppl. 1):S175–S184.
8. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
9. González Casanova JM, Machado Ortiz FO, Casanova Moreno MC. Pie diabético: una puesta al día. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2019 [citado: 3 Jul 2023]; 15(1): 134-147. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/583>
10. Castillo RA, Fernández JA, Castillo FJ. Guía de práctica clínica en el pie diabético. Archivos de medicina. Vol. 10 No. 2:1.2014. Disponible en: www.archivosdemedicina.com
11. Lipsdky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. Infectious Diseases society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. Clinical Infectious Diseases. 2012: 54(12): 132-173

12. Llanes JA y col. Manual para la prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul. 2009; 10(1): 42-96.
13. Benavides CG, Mederos LM, Pérez GP. Resultados de la utilización del Heberprot-P®. Acta Médica del Centro/ Vol. 8 No. 4 2014.
14. Jiménez Blanco L. Tratamiento de úlceras en el pie diabético. Revisión. Rev. Int. Cienc. Podol. 2017; 11(2): 137-147.
15. Venkataramana Kandi, Sabitha Vadakedath. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. Cureus; 2023 Feb; 15(2): e35077. Published online 2023 Feb 16. doi: [10.7759/cureus.35077](https://doi.org/10.7759/cureus.35077).
16. Suñé-Martín, J.M. Carretero-Abascal y C. Análisis de la Guía de excelencia para la realización de ensayos clínicos en farmacia hospitalaria González-Pérez Farmacia Hospitalaria 47 (2023) 31–38.
17. Martínez Nieto C. Ensayos Clínicos en España: Actualización en Ética, Normativa, Metodología y Nuevas Tecnologías 1a Ed. España: Merck; 2017.
18. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. CECMED, 2000. Disponible en: <https://www.cecemed.cu>
19. Karlberg JP. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Hong Kong, RP de China. 2010. ISBN 978-988-19041-1-9. Disponible en: http://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_Spanish.pdf
20. Hernández Rodríguez, Alberto Inocente. Coord. Consideraciones sobre ensayos clínicos. Experiencias en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2020. ISBN 978-959-313-755-3
21. Estrada S, Arancibia M, Stojanova J, Papuzinski C. General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: Experimental studies with randomized clinical trial design. Medwave 2020;20(2):e7869)
22. ICH (1997a). ICH E8. General considerations for clinical trials. International Conference on Harmonization.
23. Buenas Prácticas Clínicas. Documento de las Américas, 2005.
24. Mariana Martínez-Franco y cols. Tipos de ensayos clínicos con asignación aleatoria publicados en PubMed durante 40 años. Acta Med Colomb 2021; 46. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2021.1884>
25. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64 Asamblea General, Fortaleza, Brasil, 2013. Disponible en:

<http://www.iacs.aragon.es/econocimiento/documentos/ceica/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf>

26. Valenzuela M, Urquidi C, Martínez C. Manual para la estandarización de estudios clínicos en Chile: desde la concepción hasta la publicación. Santiago: Facultad de Medicina Universidad de Los Andes; 2017.
27. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krolež-Jerić K et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158:200–7
28. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED). Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. Regulación N0 21-8. Disponible en: http://www.cecmecd.cu/Pages/Reg_EvalDC.htm.
29. Organización Panamericana de la Salud. Panorama de la diabetes en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326336>.
30. Revueltas Agüero Moura, Benítez Martínez Maritza, Molina Esquivel Enrique, Hinojosa Álvarez María del Carmen, Venero Fernández Silvia, Hernández Sánchez Mariela. Prevalencia y mortalidad por diabetes en Cuba, decenio 2010-2019. *Rev haban cienc méd [Internet].* 2022 Feb [citado 2023 Jul 03]; 21(1):e4239. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000100010&lng=es. Epub 10-Mar-2022.
31. Domínguez-Alonso E, Díaz-Díaz O. Años de vida saludable perdidos por diabetes mellitus en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública [Internet].* 2022 [citado 3 Jul 2023]; 48 (4) Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2938>
32. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud. La Habana, 2022. Disponible en <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
33. González Casanova JM, Machado Ortiz FO, Casanova Moreno MC. Pie diabético: una puesta al día. *Univ Méd Pinareña [Internet].* 2019 [citado: 3 Jul 2023]; 15(1): 134-147. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/583>
34. Castillo RA, Fernández JA, Castillo FJ. Guía de práctica clínica en el pie diabético. *Archivos de medicina.* Vol. 10 No. 2:1.2014. Disponible en: www.archivosdemedicina.com

35. Sánchez JE, Islas SA. Diabetes Mellitus: actualizaciones Pie del diabético. Editorial Alfil. 2013; 295-319.
36. Iglesias R y col. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. Diabetes Práctica 2014; 05(SuplExtr 2):1-24.
37. Benavides CG, Mederos LM, Pérez GP. Resultados de la utilización del Heberprot-P®. Acta Médica del Centro/ Vol. 8 No. 4 2014.
38. Peters EJ. Pitfalls in diagnosing diabetic foot infections. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32 (Supp 1):254-60. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2736>.
39. González de la Torre Héctor, Berenguer Pérez Miriam, Mosquera Fernández Abián, Quintana Lorenzo María Luana, Sarabia Lavín Raquel, Verdú Soriano José. Clasificaciones de lesiones en pie diabético II. El problema permanece. Gerokomos [Internet]. 2018 [citado 2023 Jul 06]; 29(4): 197-209. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2018000400197&lng=es.
40. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. Diabetes Metab Res Rev. 2016; 32 Suppl 1:186-94.
41. Lipsdky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. Infectious Diseases society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. Clinical Infectious Diseases. 2012; 54(12): 132-173
42. Llanes JA y col. Manual para la prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul. 2009; 10(1): 42-96.
43. Bakker K, Apelqvist J, Schaper N. Practical Guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Diab Metab Res Rev. 2012; 28(Suppl 1): 225-31.
44. Blanes JI y col. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. Angiología 2012; 64(1):31-59
45. Febles Sanabria Ridel Jesús, Albelo Landin Yudit, Castañeira Jorge Elaine, García Herrera Arístides Lázaro, González Lorenzo Ariadna Margarita, Aldama Figueroa Alfredo. Características microbiológicas de los pacientes con úlcera del pie diabético. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. [citado 2023 Jun 27]; 22(3):e328. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372021000300005&lng=es. Epub 01-Dic-2021.

46. Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. Wounds International, 2013. Disponible en: <http://www.woundsinternational>
47. J.Jneid et al. The diabetic foot microbiota: A review. Human Microbiome Journal 5-6. 2017; 1-6
48. Lara-Basulto A.D., Caballero-Sandoval M. Delgado-Enciso I. Ocampo-Chavarría A.4), Lara-Esqueda A., Cano-Torres L.D. de J., Rodríguez-Rodríguez J.G. Novedoso tratamiento para el pie diabético: el uso de solución tópica de Permanganato de Potasio al 5% para el cierre de heridas crónicas y no crónicas, tres casos clínicos. 2018. RevSalJal, Año 9, Número 2, Mayo-Agosto de 2022.
49. Blanchette V, Belosinschi D, Lai TT, Cloutier L, Barnabé S. New Antibacterial Paper Made of Silver Phosphate Cellulose Fibers: A Preliminary Study on the Elimination of *Staphylococcus aureus* Involved in Diabetic Foot Ulceration. Biomed Res Int. 2020; 2020:1304016.
50. Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. Antibiotics (Basel). 2019; 8(4):193.
51. Aris FAF, Fauzi FNAM, Tong WY, Abdullah SSS. Interaction of silver sulfadiazine with bacterial cellulose via ex-situ modification method as an alternative diabetic wound healing. Biocatal Agric Biotechnol. 2019; 21:101332.
52. Cinza Cao, Paula. LA EFICACIA DE LOS COMPUESTOS DE PLATA EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO: una revisión sistemática. Facultade de Enfermaría e Podoloxía. Universidade da Coruña. 2020.
53. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Dermofural, ungüento dermatológico al 0,15%. Registro No. M-07-020-D01. C. de La Habana, 2007.
54. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Registro Dermofural 0,15%. La Habana: CEDMED; 2015. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/content/dermofural%C2%AE-015>
55. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Dermofural 0,15% ungüento. Cuadro Básico de Medicamentos. Ciudad de La Habana: 2009. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/cimeq/cbm-2009.pdf>

56. Castañedo, N.R. y Gaitán, T.E. Información sobre la manufactura del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Santa Clara. Cuba. 2003.
57. González O, Silveira EA, Castañedo NR, Magariño O y Gómez R. Actividad antimicrobiana del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Santa Clara. Cuba. 2003.
58. González Oraidá, Silveira EA. Actividad antifúngica in vitro del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano frente a diferentes especies de hongos filamentosos. Rev. electrón. vet. REDVET Vol. IV No. 12. Diciembre 2003. ISSN 1695-7504 [online] Disponible en URL: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121203.html>.
59. Blondeau JM, Castañedo N, González Oraidá, Medina R, Silveira E. In vitro evaluation G1: A novel antimicrobial compound. Final Report. Royal University Hospital, Saskatoon, Saskatchewan, Canada. 1998. Int J Antimicrob Agents 1999; 11(2):163-166.
60. Scholz T, Heyl CL, Bernardi D, Zimmermann S, Kattner L, Klein CD. Chemical, biochemical and microbiological properties of a brominated nitrovinylfuran with broad-spectrum antibacterial activity. Bioorg. Med. Chem. 21 (2013), 795–804. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.11.018>
61. Fabbretti A, Brandi L, Petrelli D, Pon CL, Castañedo NR, Medina R, Gualerzi CO. The antibiotic Furvina® targets the P-site of 30S ribosomal subunits and inhibits translation initiation displaying start codon bias. Nucleic Acids Res. 2012; 40(20):10366–10374. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488254/>
62. Morales Y, Medina R, García M, Casanova M, Rodríguez R, Fernández, et al. Actividad in vitro de furvina frente a bacterias Gram negativas multirresistentes. Rev CENIC, 2014; 45 (1): 45-50.
63. Pérez JA, Cortés RR, Pérez IA, Reiner T, Morales A DL50 del producto G-1 administrado por las vías oral y percutánea en ratones de la línea OF 1. En: Registro del Dermofural 0,15%. No. M-07-020-D01. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de la Habana, 2007.
64. Pérez JA, Cortés RR, Pérez IA, Reiner T, Morales A. DL50 del producto G-1 administrado por las vías oral y percutánea en ratas de la línea Sprague Dawley. En: Registro del Dermofural 0,15%. No. M-07-020-D01. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de la Habana, 2007.

65. Pérez JA, Cortés RR, Reiner Teresita, Romero Delina, Silveira EA, Sosa R, Cárdenas E, Morales A, Trimiño Caridad, Hurtado, Matilde. Efecto de la aplicación tópica del G-1 en petrolato blanco durante 60 días en ratas. En: Registro del Dermofural 0,15%. No. M-07-020-D01. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de la Habana, 2007.
66. Pérez JA, Cortés RR, Pérez IA, Marrero O, Reiner T, Romero D, et ol. Efecto de la aplicación tópica del G-1 en solución aceite-acetona durante 180 días en ratas. En: Registro del Dermofural 0,15%. No. M-07-020-D01. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de la Habana, 2007.
67. Pant KJ. Evaluation of a test article in the Salmonella typhimurium/Escherichia coli plate incorporation mutation assay in the presence and absence of Aroclor-induced rat liver S-9 with a confirmatory study. Final Report. Sitek Research Laboratories. Rockville, Maryland, EE.UU. 1996.
68. Pant KJ. Evaluation of a test article in the I5178y+/- mouse lymphoma mutagenesis assay with colony size evaluation in the presence and absence of Aroclor-induced rat liver S-9. Final Report. Sitek Research Laboratories. Rockville, Maryland, EE.UU. 1996.
69. Xu J. Test for chemical induction of chromosome aberration in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells with and without metabolic activation. Final Report. Sitek Research Laboratories. Rockville, Maryland, EE.UU. 1996.
70. Xu J. In vivo test for chemical induction of micronucleated polychromatic erythrocytes in mouse bone marrow cells. Final Report. Sitek Research Laboratories. Rockville, Maryland, EE.UU. 1996.
71. Carballo N, Montero Antonia R, Pérez Gladys, Fernández Nidia. Ensayo de micronúcleos en la médula ósea del ratón CENP: NMRI. Centro de Toxicología y Experimentación Animal (CETEX). Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Informe Final. La Habana. Cuba. 1997.
72. Carballo N, Fernández Nidia, Pérez Gladys. Análisis citogenético de médula ósea en rata CENP: SPRD. Centro de Toxicología y Experimentación Animal (CETEX). Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Informe Final. La Habana. Cuba. 1997.
73. Carballo N, Fernández Nidia, Pérez Gladys. Análisis citogenético de las células germinativas del ratón CENP: NMRI. Centro de Toxicología y Experimentación Animal (CETEX). Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Informe Final. La Habana. Cuba. 1997.

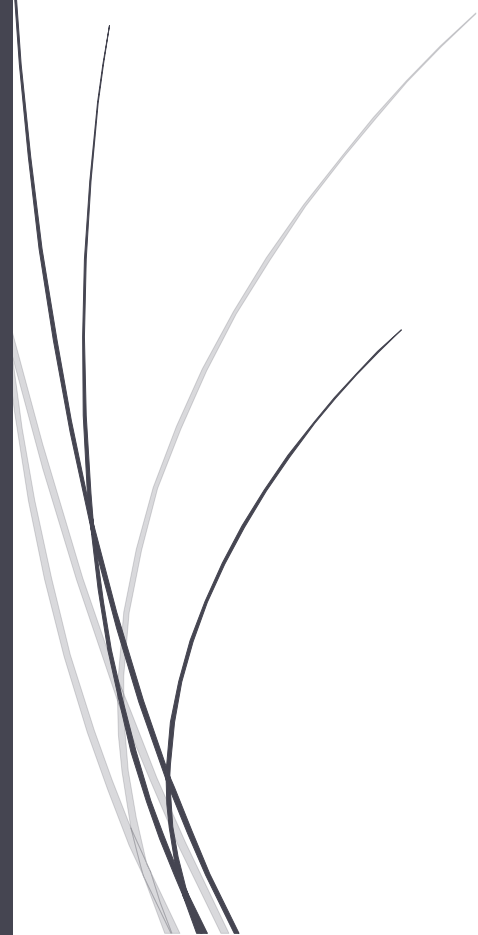
74. Carballo N, Pérez Gladys, Fernández Nidia, Montero Antonia R. Ensayo de anomalías de la cabeza del espermatozoide del ratón CENP: NMRI. Centro de Toxicología y Experimentación Animal (CETEX). Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Informe Final. La Habana. Cuba. 1997.
75. Pérez G, Sainz O, González JI. Evaluación in vivo del potencial del G-1 para inducir reticulocitos micronucleados en sangre periférica de ratón. Informe Final. En: Registro del Dermofural 0,15%. No. M-07-020-D01. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de la Habana, 2007.
76. Vega R, Guerra I. Evaluación del potencial irritante dérmico del Dermofural 0.15% ungüento. Informe técnico. En: Registro del Dermofural 0,15%. No. M-07-020-D01. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los medicamentos (CECMED). Ciudad de la Habana, 2007.
77. Tenorio E, Cotado C, Pérez JA. Irritabilidad oftálmica iterativa del 1-(5-bromofur-2-il)-2-bromo-2-nitroeteno (G-1) en petrolato líquido-sólido. En: Registro del Dermofural 0,15%. No. M-07-020-D01. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de la Habana, 2007.
78. Foldvari M. In vitro cutaneous and percutaneous absorption of G1 (0.15% w/w) through human skin from topical vehicles. Final Report. PharmaDerm Laboratories Ltd. Saskatoon, Saskatchewan, Canada. 1998.
79. Pucaj K, Niarchos F, Kenthol A, Walker A, Taylor S, Illes S, Kulasothy K, Mihalcea E. Skin sensitization study in guinea pigs (Maximization Test) of G-1 ointment, 0,15% WPMO. Project No. 57640. Final Report. Nucro-Technics, Scarborough, Ontario, Canada. 1998.
80. González O, Silveira EA, Oquendo J, Delgado MS, Lugo E, Machado R, et al. Efectividad del Dermofural en infecciones experimentales por *Pseudomonas aeruginosa* en curieles. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas, 1993.
81. León OS, González O, Medina R, García M, Silveira EA, Castillo R, Delgado MS. Dosis efectiva media (DE50) del Dermofural en un modelo de infección local por *Pseudomonas aeruginosa*. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Universidad de La Habana. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central "Marta Abreu", Las Villas, 1993.
82. Lugo E, Pérez Y, Silveira EA, González D. Evaluación clínica del Dermofural al 0,125 % en pacientes con piodermatitis primaria y micosis superficial en piel.

- Ensayo Clínico Fase II. Santa Clara: Centro de Bioactivos Químicos y Ministerio de Salud Pública, 1992.
83. Lugo E, Silveira EA, Pérez Y, Correa Z, González D, Mayor S, et al. Evaluación clínica del Dermofural al 0,125% en pacientes con piodermitis primaria. Ensayo clínico Fase III. Santa Clara: Centro de Bioactivos Químicos y Ministerio de Salud Pública, 1994.
 84. Lugo E, Silveira EA, Pérez Y, Correa Z, González D, Mayor S, et al. Evaluación clínica del Dermofural al 0,125% en pacientes con micosis superficial en piel. Ensayo clínico Fase III. Santa Clara: Centro de Bioactivos Químicos y Ministerio de Salud Pública, 1994.
 85. Diduk N, Fernández R, Martínez V, Pérez J. G-1 crema 0,125%. Estudio de estabilidad. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. CIDEM. C. Habana. 1993.
 86. Gómez M, De la Paz N, Morales IG, Barizonte C. G-1 0,15% ungüento. Informe tecnológico. En: Registro del Dermofural 0,15%. No. M-07-020-D01. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ciudad de la Habana, 2007.
 87. Centro de Bioactivos Químicos y Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Evaluación del Dermofural en pacientes portadores de Tinea corporis y Tinea pedis escamosa. Informe Final. 2003.
 88. Silveira EA y col. Estudio epidemiológico en pacientes de la provincia de Villa Clara sometidos a los ensayos clínicos multicéntricos fases II y III de evaluación clínica del Dermofural en base crema. Informe final. 2008.
 89. Montequín J, Llanes, A. Savigne W. Resultados de la observación clínica hecha sobre pacientes portadores con pie diabético con el uso de Dermofural 0,15%. Observaciones clínicas realizadas en el año 2003. Comunicación personal. 2010.
 90. Centro de Bioactivos Químicos. Efecto y seguridad del Dermofural® 0.15 % ungüento en el tratamiento antibacteriano de pacientes con infección leve en úlceras del pie diabético. Protocolo de Ensayo clínico fase II. Septiembre 2016.
 91. Addendum integrado a la ICH E6 (R1): Directrices para Buena Práctica Clínica E6 (R2), 2016. Disponible en: <http://www.ichgcp.net>
 92. Organización Panamericana de la Salud. IX Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (CPARF), San Salvador, El Salvador. 24-26 de octubre del 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/es/ix-cparf>

93. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio L. Metodología de la investigación 2006.
94. Machado Rivero, MO. Propuesta de indicadores para la evaluación de la calidad de los Servicios de Información de Medicamentos. Tesis para optar por el título de doctor en ciencias. Universidad de Granada (España). 2016.
95. Matos de Rojas Y, Martina Mejía M, Barreto Y, Vethencourt M. El trabajo en equipo para promover la participación de los actores sociales. TELOS. Revista de Estudios Interdisciplinarios en Ciencias Sociales. Vol. 20, No. 2 (2018). 226-247 Universidad Privada Dr. Rafael Beloso Chacín. ISSN (e) 2343-5763
96. Collado-Sevilla, A. A., Fachelli, S. La competencia de trabajo en equipo: una experiencia de implementación y evaluación en un contexto universitario. REIRE Revista d'Innovació i Recerca en Educació, 12(2) (2019), 1–21. <http://doi.org/10.1344/reire2019.12.222654>
97. Tempone Pérez S. G. El placebo en la práctica y en la investigación clínica. An. Med. Interna (Madrid) 2007; 24: 249-252. (Citado Abril 2018).
98. Ramírez Villaseño I, Cabrera Pivaral C. La bioética y el uso de placebo en ensayos clínicos controlados. RevMed IMSS 2003; 41 (1): 65-73.
99. Lam Díaz R M. Hernández Ramírez P. El placebo y el efecto placebo. Revista Cubana de Hematol, Inmunol. y Hemoter. 2014; 30 (3): 214-222. (Citado abril 2018).
100. Campi, Nicolás (2019). Ética de los ensayos clínicos adaptativos: una metodología rigurosamente flexible. Tesis de Maestría. FLACSO. Sede Académica Argentina, Buenos Aires.
101. Martínez Franco, M., Nirta Pérez, A. R., & Donado Gómez, J. H. (2020). Tipos de ensayos clínicos con asignación aleatoria publicados en PubMed durante 40 años. *Acta Médica Colombiana*, 46(2). <https://doi.org/10.36104/amc.2021.1884>
102. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. Regulación No. 45-2007 "Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos". La Habana, 2007.
103. Chow SC. Sample size calculations for clinical trials: Sample size calculations for clinical trials. Wiley Interdiscip Rev Comput Stat [Internet]. septiembre de 2011 [citado 30 de junio de 2022];3(5):414-27. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wics.155>.



Anexos



Anexos

Anexo 1: Estructura del protocolo

- I. Información general
- II. Antecedentes
- III. Objetivos
- IV. Diseño del Ensayo
- V. Aspectos éticos
- VI. Selección de los sujetos
- VII. Tratamiento
- VIII. Eventos adversos
- IX. Recolección y manejo de datos
- X. Estadística
- XI. Aseguramiento y otros aspectos legales
- XII. Confidencialidad
- XIII. Referencias bibliográficas
- XIV. Calendario general
- XV. Anexos

En la Información general del protocolo se reflejan información que identifica el EC y sus participantes (título, versión, centro coordinador y centro promotor, participantes etc.).

En Antecedentes se describe de forma breve el problema para el cual se busca solución profiláctica, diagnóstica o terapéutica. Se proporciona información actualizada sobre la condición médica que se investiga, sus características principales, gravedad, incidencia/prevalencia en Cuba y en el mundo y repercusión social de esta con énfasis en el aspecto de la enfermedad sobre la que se espera obtener un impacto positivo con la intervención propuesta. Además, se mencionan

las terapéuticas alternativas disponibles en el mundo y en Cuba y la eficacia conocida de estas.

En la justificación del estudio propuesto, debe contener el nombre y la descripción del producto que se investiga. Se describe de forma breve y concreta los resultados más relevantes sobre la preclínica farmacológica y toxicológica y sobre la experiencia clínica con este, ya sean antecedentes nacionales o internacionales, sin proporcionar detalles sobre la metodología seguida en esos estudios y que deben formar parte del “Manual del investigador”.

Cuando en el ensayo clínico se utilice un grupo de comparación deben explicarse las razones para la elección de la terapia alternativa seleccionada o del placebo. El alcance de la información descrita debe estar acorde con la etapa de desarrollo clínico en que se encuentre el fármaco o si se trata de una nueva indicación de un producto ya registrado. Se describen resumidamente los riesgos y beneficios potenciales conocidos para los pacientes que se incluyan en el ensayo. Se describen y justifican las razones por las que se realiza el estudio y sus propósitos; vías de administración, dosificación, periodos de tratamiento y seguimiento post-tratamiento. Se refiere claramente que el ensayo será realizado de acuerdo con su protocolo, las Buenas Prácticas Clínicas y en cumplimiento con todas las regulaciones vigentes y pertinentes en Cuba. Se proporcionan referencias bibliográficas e información actualizada que sea relevante para el ensayo y faciliten información sobre el producto en estudio.

El objetivo general debe ser medible y estar en correspondencia con el título del ensayo clínico. Los objetivos específicos son enunciados en orden de la importancia que se le confiera a cada uno de ellos y deben describir clara y completamente los propósitos del ensayo clínico. Cuando la naturaleza del estudio requiera hipótesis, se establece, de forma general, el comportamiento que se espera de los resultados del ensayo clínico.

En el capítulo Diseño del ensayo se describe el tipo/diseño/fase del ensayo que se pretende realizar. Se exponen las características más importantes del estudio: si es mono o multicéntrico, el diseño experimental (un solo grupo, controlado con

placebo, con control activo, histórico, cruzado, en bloques, secuencial, en paralelo, diseños adaptativos/bayesianos, estudios de factibilidad y ensayos de equivalencia), grupos de tratamiento y especificaciones generales del tratamiento (dosis, duración o periodo de tratamiento y necesidad de lavado), método de asignación al tratamiento (aleatorizado o no) y nivel de enmascaramiento (abierto, simple, doble o triple ciego). Se describe el tiempo de seguimiento de los pacientes una vez que concluya el tratamiento y el momento en que se debe realizar la evaluación final.

Se especifican las variables a emplear para valorar o medir la acción de las intervenciones ya sea efecto, eficacia, efectividad, farmacocinética, farmacodinamia, respuesta inmunológica o seguridad, las que son presentadas como variable principal y variables secundarias de respuesta. Para la definición y operacionalización de las variables de respuesta se tiene en cuenta la posibilidad de su medición objetiva. En caso de evaluación de variables subjetivas se especifican los criterios o categorías que faciliten la clasificación de la respuesta.²⁰

Debe quedar especificado cómo se va a dar respuesta a la hipótesis del ensayo, es decir, se especifican los criterios de éxito y fracaso del estudio en función del cumplimiento o no de la hipótesis. Las variables de control que se tendrán en cuenta por su posible efecto sobre la variable de respuesta. Se especifican cuales otras variables se desean evaluar (descriptivas). Las variables de seguridad deben permitir evaluar el tipo de evento adverso, la intensidad del mismo, la gravedad, su duración, la conducta a seguir frente al mismo, la necesidad de tratamiento, el resultado de este y la relación de causalidad. En caso que la variable principal de respuesta sea la seguridad, se procede de manera similar a lo que se realiza para las variables de eficacia. En su definición y operacionalización se debe tratar que la medición sea lo más objetiva posible, en caso de ser subjetiva la variable se especifican los criterios o categorías que faciliten la clasificación de la respuesta. Los procedimientos para la medición de las variables de respuesta de efecto, eficacia, efectividad, farmacocinética, farmacodinamia y seguridad, así como la unidad de medida en que se expresarán deben quedar declarada de forma explícita.

Se especifica la periodicidad para la realización de las mediciones, así como los criterios y categorías para la valoración del efecto, eficacia, efectividad y seguridad (si esta es la variable de respuesta). De acuerdo con el diseño del ensayo se definirán varias categorías: éxito/fracaso/seguridad si procede la evaluación individual de la respuesta.

Los posibles criterios de evaluación de la respuesta dependen del diseño del ensayo, por ejemplo, puede tratarse de equivalencia, superioridad, no inferioridad, entre otros. Se especifican los procedimientos para garantizar la calidad en la evaluación de la variable efecto, eficacia, efectividad, farmacocinética, farmacodinamia, respuesta inmunológica inmunogenicidad y seguridad.

En el acápite Aspectos éticos se reflejan los siguientes puntos:

- Modo en que avalará la preservación de los beneficios y riesgos a los que se exponen los pacientes: seguridad, efecto/eficacia, derechos, confidencialidad de los pacientes que participan en el ensayo clínico, y la posibilidad de retirarse del ensayo cuando lo estime conveniente sin que ello represente menoscabo para su atención médica.
- Justificación del diseño del ensayo: de los grupos estudio y control, del uso de placebo, del número de pacientes a incluir y cegamiento.
- En caso que el ensayo se realice en poblaciones especiales: niños, gestantes, ancianos, se pormenorizarán las consideraciones éticas que justifiquen la realización en esos pacientes.
- Revisiones y aprobaciones del protocolo del ensayo por parte del Ministerio de Salud Pública, Comité de Ética de la Investigación, Autoridad Reguladora Cubana y su identificación en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos de Cuba.
- Se describe como se llevará a cabo la preparación del personal y la actitud a seguir ante las emergencias médicas, posibilidad de contacto continuo de los pacientes con el investigador y miembros de su equipo.

- Se señala que el ensayo clínico es diseñado y conducido de acuerdo con todo lo establecido en la Declaración de Helsinki teniendo en cuenta su actualización más reciente.
- Forma en que se comunicará a los pacientes las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener su aprobación de participación. Se debe utilizar un lenguaje claro, no técnico, práctico y comprensible para el paciente. El modo de informar no debe sugerir que el investigador se libera de sus responsabilidades, ni que el paciente renuncia a sus derechos por el hecho de haber firmado el consentimiento informado. La aprobación de participación en el ensayo se obtiene mediante el consentimiento informado según lo establecen las Buenas Prácticas Clínicas. Una copia fiel de ese documento se incluye en un anexo del protocolo del ensayo clínico.
- Se declara que se informará a los pacientes sobre la confidencialidad de la información, cómo se registra, maneja y archiva la información de los datos personales de manera tal que se garantice la identidad del paciente y el personal autorizado al acceso a esa información durante las auditorías e inspecciones o en caso de evento adverso grave inesperado.

En la sección Selección de los pacientes se define la población a partir de la cual se evalúan los pacientes para ser incluidos en el EC y los criterios diagnósticos que confirman la presencia de la enfermedad o condición que se estudia. Si estos criterios son la combinación de resultados de exámenes clínicos, imagenológicos, de laboratorio, otros se pueden describir, en caso necesario, en un anexo al protocolo que será referido en el texto del protocolo con la numeración correspondiente según el orden de aparición en el documento. Se enumeran las características o criterios de selección que enmarcan los pacientes que pueden entrar al estudio. Estos son criterios generales que deben cumplirse para poder incorporar el paciente al ensayo clínico.

Además, se especifica la conformidad de participación, como criterio obligatorio, por medio de la firma del modelo de consentimiento informado.

Estos delimitan un subconjunto de la población definida por los criterios de inclusión pero que excluyen a aquellos en los que por sus características particulares el producto en estudio puede alterar su salud. Los criterios de exclusión contribuyen a forzar mayor homogeneidad en los pacientes estudiados.

Se detallan las razones que pueden conllevar a la interrupción de la administración del fármaco o del estudio, estas pueden ser: abandono voluntario del paciente, aparición de algún criterio de exclusión, eventos adversos de gravedad que imposibiliten o limiten la re-exposición al tratamiento, deterioro del estado general del sujeto, fallecimiento, negativa a cumplimentar alguna prueba establecida en el protocolo, interrupción del tratamiento por un periodo de tiempo específico, empeoramiento o ausencia de mejoría por un periodo de tiempo específico, decisión del promotor de finalizar el estudio, y otros.

En el acápite Tratamiento se exponen las estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento y descripción de los procedimientos para su monitoreo. Se definen el esquema de tratamiento para cada grupo (si hay más de uno), dosis, vía de administración, frecuencia de las dosis o intervalo entre cada una, procedimientos para la administración, periodo de lavado si procede, y duración total del tratamiento, así como las modificaciones permitidas, periodos de ventana para cada uno de los tratamientos, si está previsto, cambios de dosis o periodo de tratamiento por mejoría, por evento adverso o empeoramiento de una enfermedad. En la forma de presentación de los productos, composición y conservación se especifican los nombres genéricos y comerciales de los productos a utilizar. Se describe la composición de estos, ya sea el medicamento en estudio o el control (terapia alternativa o placebo), así como la función de cada uno de los componentes en la formulación.

Se incluyen las especificaciones de envase, etiquetado, embalaje y almacenamiento; las medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos y los procedimientos para el suministro y dispensación a los participantes en el ensayo. Se describe también la forma en que se dispondrá de

los productos no utilizados (destrucción, devolución, utilización en otros pacientes, entre otros).

Se justifica la dosis empleada para el producto en estudio y la frecuencia de administración a partir de la experiencia preclínica o clínica con el producto en estudio.

Se describe el procedimiento para la generación de la lista aleatoria y para la asignación de los pacientes a los tratamientos con las correspondientes especificaciones en caso de estratificación. Se especifican las instrucciones a seguir en caso de que solo sea necesario informar la inclusión de pacientes. En ambas situaciones se identifican a los responsables de cada tarea y los datos de localización para su contacto. Además, se hace referencia a los mecanismos para reducir la predictibilidad de la asignación por los investigadores.

En EC a simple, doble o triple ciego se describen los procedimientos empleados para lograr el enmascaramiento de los productos y para la codificación de los tratamientos, así como las medidas tomadas para impedir la pérdida del cegamiento y evitar los posibles sesgos. En los ensayos a doble y triple ciego, debe quedar documentado bajo qué circunstancias se procederá a la decodificación, (accidentes, situaciones de emergencia, eventos adversos graves en los que la decisión de continuar el tratamiento depende de conocer el mismo o su esquema en particular), así como los procedimientos para la apertura y acceso a los códigos de los tratamientos porque sea necesario conocer el tratamiento recibido para tomar las medidas pertinentes y los responsables de ejecutar estas acciones.

Se especifican los medicamentos o tratamientos que pueden o no ser administrados al paciente durante el ensayo clínico. Se deja establecido que en cualquiera que sea la medicación concomitante, los detalles de su administración, dosis, vías y duración, deben ser registrados en la historia clínica del paciente y en el “Modelo de tratamiento concomitante” en el “Cuaderno de recogida de datos”.¹⁹

En el capítulo Eventos adversos se describen los eventos adversos que se espera puedan ocurrir en el transcurso del ensayo, así como las categorías que se utilizarán para reportar su intensidad, seriedad, relación de causalidad, gravedad y actitud

ante el fármaco, así como las condiciones bajo las cuales se permite la interrupción parcial o definitiva del tratamiento y momentos en que se registrarán estos. Se proporcionan instrucciones para el llenado del módulo de “Reporte de eventos adversos” del “Cuaderno de recogida de datos”.

Se especifican las instrucciones a tener en cuenta ante la aparición de eventos adversos, conducta clínica a seguir (interrupción temporal del tratamiento, disminución de la dosis) y tratamiento de cada evento.

Se detallan los procedimientos y plazos de tiempo, teniendo en cuenta las regulaciones establecidas para la notificación o reporte de eventos adversos, graves inesperados o no y con relación de causalidad. Se listan los nombres y teléfonos disponibles para establecer los contactos desde el promotor hasta la Agencia Reguladora.

En este capítulo Recolección y manejo de datos se prepara una tabla en la que son relacionados, descritos y especificada la frecuencia de llenado de todos los modelos que se utilizan para registrar la información del ensayo: “Cuadernos de recogida de datos” (detallando cada uno de sus modelos), “Modelo de consentimiento informado”, “Registro de evaluados”, “Registro del_investigador” y otros. Se especifica si se utilizará cuadernos de recogida de datos electrónico o en papel.

En un anexo del protocolo se describen las instrucciones generales para el completamiento de todos los modelos de registro de información del ensayo clínico. Si fuera necesario, se dan instrucciones más específicas en el “Manual de instrucciones al investigador”.

Si se planifica alguna actividad de manejo de datos no descrita en los “Procedimientos normalizados de trabajo” son referidas en este capítulo. El cuaderno de recogida de datos se muestra en un anexo del protocolo.

En el anexo al protocolo del ensayo clínico se detallan los métodos previstos para el archivo de la documentación del ensayo: archivo de la documentación e información generada (incluyendo la electrónica) en el sitio de la investigación, en el centro de investigación por contrato (CRO), si lo utiliza. En el caso de Cuba, corresponde con el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos y en el centro

promotor, así como las condiciones para el almacenamiento y el acceso a los mismos, especificando el tiempo que deben conservarse.

En el capítulo Estadística se establece el número de pacientes que se propone incluir en el ensayo será justificado estadísticamente y de acuerdo con el “Procedimientos normalizados de trabajo” para la determinación del tamaño de muestra. En el caso que el número de pacientes a incluir esté determinado por alguna razón que impida su justificación estadística o tamaño de muestra fijo (disponibilidad del producto), se explica en este capítulo.

Se proporciona una descripción resumida del “Plan de análisis estadístico” propuesto para el ensayo. Se incluye en el resumen la hipótesis previa de respuesta si existe, y los análisis previstos para evaluar su cumplimiento. El “Plan de análisis estadístico” completo que se confecciona según lo establecido en el “Procedimientos normalizados de trabajo” relacionado se expone completo en un anexo al protocolo. Si es de interés, en caso de ensayos clínicos a ciegas, se proporcionan instrucciones para mantener el enmascaramiento durante el análisis estadístico, así como orientaciones para la apertura de los códigos una vez concluido el procesamiento estadístico.

En la sección de Aseguramiento de la calidad se establece las instrucciones y consideraciones prácticas previstas para el programa de monitoreo y de auditorías se detallan en un anexo al protocolo. En este se especificará la frecuencia de realización de visitas de control de la calidad, las actividades que preceden el inicio del ensayo, tales como, talleres de unificación de criterios, entrenamientos previstos, y otras. Se señalará la frecuencia de auditorías y si estas serán un proceso independiente del promotor.¹⁹

En el acápite de Confidencialidad se detallan las instrucciones necesarias para mantener la confidencialidad de toda la información generada en el ensayo, así como los requisitos para la presentación de publicaciones y trabajos científicos relacionados con los resultados del ensayo.

Las Referencias bibliográficas deben contener el listado de la bibliografía consultada para la elaboración del protocolo del ensayo y se relacionan según el

orden de aparición en el texto de acuerdo con las normas de Vancouver en la versión más reciente anterior a la fecha de redacción del protocolo.

En el capítulo Calendario general se resume en una tabla cronológica las actividades fundamentales planificadas para cada etapa del ensayo clínico, de forma tal que proporcione un perfil completo del plan del estudio. La información a describir incluye los eventos correspondientes a las etapas de planificación del estudio y elaboración del protocolo, preparación de la ejecución, ejecución, manejo de datos y procesamiento estadístico de la información e informe final del ensayo.

Se incluyen como anexos la información que se lista a continuación y pueden añadirse otros cuando se considere necesario para la mejor comprensión del ensayo clínico:

- Anexo 1: Listado de investigadores en las instituciones participantes.
- Anexo 2: Comité de Ética para la Investigación.
- Anexo 3: Modelo de consentimiento informado.
- Anexo 4. Registro de entrega de copia de consentimiento informado al paciente.
- Anexo 5. Reporte expedito de eventos adversos.
- Anexo 6. Consideraciones prácticas.
- Anexo 7. Deberes y responsabilidades de los diferentes integrantes.
- Anexo 8. Aseguramiento y aspectos legales.
- Anexo 9. Coordinaciones de actividades previas al inicio del ensayo.
- Anexo10. Actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo, interrupciones o abandonos temporales del tratamiento.
- Anexo 11. Autorización y aprobaciones del ensayo.
- Anexo 12. Registro de pacientes incluidos y no incluidos.
- Anexo 13. Registro del investigador.
- Anexo 14 Registro de pacientes que interrumpen.
- Anexo 15. Registro de visitas de monitoreo.
- Anexo 16. Cronograma de seguimiento de los pacientes

- Anexo 17. Reglas para el llenado y corrección de los cuadernos de recogida de datos.
- Anexo 18. Plan de análisis estadístico.
- Anexo 19. Cuaderno de recogida de datos.

Anexo 2: Clasificación de la severidad de la infección en UPD según IDSA

Manifestaciones Clínicas de Infección	PEDIS	IDSA: Severidad de Infección
Sin síntomas o signos de infección	1	No infectada
Infección presente, definida por la presencia de al menos 2 de los siguientes ítems: <ul style="list-style-type: none"> • Edema local e induración • Eritema • Sensibilidad o dolor local • Calor local • Secreción purulenta (secreción espesa, opaca, blanca o sanguinolenta) 		
Infección local que abarca sólo piel y tejido celular subcutáneo (sin compromiso de tejidos más profundos y sin signos de compromiso sistémico *) Si hay eritema, éste debe ser >0.5cm a ≤2 cm alrededor de la úlcera. Excluye otras causas de respuesta inflamatoria de la piel (por ejm, trauma, gota, osteoartropatía aguda de Charcot, fractura, trombosis y éstasis venosa)	2	Leve
Infección local (descrita arriba) con eritema >2cm, o que compromete estructuras más profundas que la piel y TCSC (abscesos, osteomielitis, artritis séptica, fasciitis), y No signos de compromiso sistémico (descrito abajo)	3	Moderada
Infección local (descrita arriba) con signos de SIRS, y 2 o más de los siguientes ítems: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura >38° C o <36°C • Frecuencia cardíaca >90 latidos /min • Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min o PaCO₂ <32 mmHg • Leucocitos >12000 o < 4000 cel/uL o 10% células inmaduras 	4	Severa
<p>Abreviaturas: IDSA, Infectious Diseases Society of America; PaCO₂, presión parcial arterial de dióxido de carbono; PEDIS, perfusión, extensión, profundidad/pérdida de tejido, infección y sensibilidad; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.</p> <p>a Isquemia puede incrementar la severidad de cualquier infección, y la presencia de isquemia crítica convierte a la infección en severa. La infección sistémica puede manifestarse con otros hallazgos clínicos como hipotensión, confusión, vómitos o evidencia de disturbios metabólicos, como acidosis, hiperglicemia severa y azoemia.</p>		

Anexo 3: Equipo de trabajo participante en la elaboración del protocolo del ensayo clínico.

- Dr. Cecilio González Benavides. Doctor en Medicina. Especialista 1er grado MGI. Especialista 2do grado Angiología y Cirugía Vascul ar. Profesor Asistente. Hospital Arnaldo Milián.
- Dr. Juan Miguel García Velázquez. Doctor en Medicina. Especialista 1er grado MGI. Especialista 2do grado Angiología y Cirugía Vascul ar. Profesor Asistente. Hospital Arnaldo Milián.
- Dr. José Antonio Rodríguez Rodríguez. Doctor en Medicina. Especialista 2do grado Microbiología. Profesor Titular. Hospital Arnaldo Milián.
- M.Sc. Yuliet Bermúdez Hernández. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Máster en Farmacia Clínica. Máster en Ensayos Clínicos. CENCEC.
- M.Sc. Yisel Ávila Albuerne. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, Máster en Farmacología Clínica. CENCEC.
- M.Sc. Rayza Méndez Triana. Lic. Ciencias Farmacéuticas. Máster en Bioquímica General. CPEC Villa Clara.
- Dr. Maicel Eugenio Monzón Pérez, MSc., Especialista en 1er grado en Bioestadística. CENCEC.
- M.Sc. Yenni González Lugo. Jefe de Registro y Ensayos Clínicos, CBQ.
- M.Sc. Mirleida Santos Marcelo. Registro y Ensayos Clínicos, CBQ.
- Daniela Alfonso López. Estudiante de 4to año de Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas, UCLV.

Anexo 4: Sitios clínicos participantes en el ensayo clínico

1. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, Villa Clara.
2. Policlínico Santa Clara, Santa Clara, Villa Clara.
3. Policlínico XX Aniversario, Santa Clara, Villa Clara.
4. Policlínico Marta Abreu, Santa Clara, Villa Clara.
5. Policlínico Chiqui Gómez, Santa Clara, Villa Clara.
6. Policlínico José Ramón León Acosta, Santa Clara, Villa Clara.
7. Policlínico Capitán Roberto Fleites, Santa Clara, Villa Clara.
8. Policlínico Juan B Contreras, Ranchuelo, Villa Clara.
9. Policlínico Manuel Piti Fajardo, Santo Domingo, Villa Clara.
10. Policlínico 50 Aniversario, Manicaragua, Villa Clara.

Anexo 5: Cronograma de trabajo

Actividades	Fecha Plan	
	Inicio	Final
Planificación/Elaboración de protocolo	Septiembre/2022	Diciembre/2022
Presentación del protocolo ante el Comité de Calidad del CENCEC	Diciembre/2022	Diciembre/2022
Presentación del protocolo ante el Consejo Científico del CBQ	Enero/2023	Enero/2023
Inscripción del protocolo en la base de datos del Registro Público de Ensayos Clínicos Cubanos (en español e inglés)	Febrero/2023	Abril/2023
Revisión y aprobación del protocolo por el Comité de Revisión y Ética de los sitios clínicos	Mayo/23	Junio/23
Revisión final del protocolo para su entrega al CECMED	Julio/23	Octubre/23
Obtención de la autorización del CECMED	Noviembre/23	Enero/24

Anexo 6: Estructura del protocolo de Ensayo Clínico fase III

PÁGINA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN DEL PROTOCOLO

LISTADO DE ABREVIATURAS

Capítulo I. INFORMACIÓN GENERAL

Capítulo II. INTRODUCCIÓN

2.1 Datos fundamentales del problema en cuestión y su contexto

2.2 Justificación del estudio propuesto

Capítulo III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

3.2 Objetivos Específicos

3.3 Hipótesis de Trabajo

Capítulo IV. DEONTOLOGÍA MÉDICA

4.1 Consideraciones éticas generales de la investigación

4.2 Información a los sujetos

Capítulo V. CONCEPCIÓN GENERAL

5.1 Diseño del ensayo

Capítulo VI. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

6.1 Universo de estudio

6.2 Criterios diagnósticos

6.3 Criterios de Inclusión

6.4 Criterios de Exclusión

6.5 Criterios de salida

Capítulo VII. TRATAMIENTO

- 7.1 Vía de administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento
- 7.2 Forma de presentación de los productos, composición y conservación
- 7.3 Justificación de la dosis empleada para el producto en estudio
- 7.4 Aleatorización y asignación a los tratamientos
- 7.5 Técnica empleada para el enmascaramiento y acceso al código del ensayo
- 7.6 Reglas para el uso de tratamiento concomitante
- 7.7 Medidas para promover y garantizar que se respete la prescripción. Normas para el control del cumplimiento del tratamiento
- 7.8 Causas de interrupción del tratamiento

Capítulo VIII. EVENTOS ADVERSOS

- 8.1 Eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos
- 8.2 Conducta a seguir frente a los eventos adversos
- 8.3 Datos para el reporte de los eventos adversos

Capítulo IX. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

- 9.1 Variables de respuesta
- 9.2 Exámenes y evaluaciones
- 9.3 Criterios para la evaluación de la respuesta
- 9.4 Métodos para evaluar la calidad de los procedimientos de evaluación de la eficacia
- 9.5 Criterios para el éxito o fracaso individual y de la terapéutica

Capítulo X. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS

- 10.1 Registro de la información
- 10.2 Manejo de datos
- 10.3 Procedimientos para conservar la información

Capítulo XI. ESTADÍSTICA

11.1 Número de sujetos planificado

11.2 Plan de análisis estadístico

11.2.1 Análisis de la inclusión

11.2.2 Análisis exploratorio de los datos

11.2.3 Análisis de la homogeneidad entre los grupos

11.2.4 Evaluación de la eficacia

11.2.5 Análisis de los eventos adversos e interrupciones del estudio

Capítulo XII. CALENDARIO

Capítulo XIII. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

13.1 Conducta frente al sujeto. Plan detallado del ensayo.

13.2 Actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo, interrupciones del tratamiento o abandonos durante o finalizado el tratamiento

13.3 Deberes y responsabilidades

13.4 Cuestiones sobre confidencialidad

13.5 Plan de Aseguramiento de la Calidad

13.6 Localización del personal vinculado al ensayo

14.1 Aseguramiento de los recursos indispensables para el ensayo

14.2 Coordinaciones de actividades previas al inicio del ensayo

14.3 Autorizaciones y Aprobaciones del ensayo

Capítulo XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Capítulo XVI. ANEXOS