

MBA 2018

IMPULSORES DEL CAMBIO E INNOVACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS

Un viaje hacia la transformación digital

Ana Clara MONSALVO

Tutor: Augusto Pich Otero

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos, por el constante apoyo recibido durante la cursada y finalización del trabajo. Sin ellos no hubiese logrado alcanzar este gran objetivo.

A mis compañeros de cursada, por los buenos momentos compartidos y los aprendizajes.

Agradezco a mi tutor, Augusto Pich Otero, quien me ha guiado con paciencia y dedicación para poder finalizar la tesis de MBA.

RESUMEN

El proceso tradicional de ensayos clínicos "lineales y secuenciales" sigue siendo la forma aceptada de garantizar la eficacia y seguridad de nuevos medicamentos. Sin embargo, la selección de pacientes, el reclutamiento y retención subóptimas, junto con dificultades para manejar y monitorear a los pacientes de manera efectiva, están extendiendo la duración de los ensayos contribuyendo a altas tasas de fracaso e incrementos de los costos asociados.

La inteligencia artificial (IA) puede mejorar tanto los tiempos de los ensayos como los costos y la carga de todo el proceso de desarrollo clínico.

Sin embargo, la implementación de los avances de la tecnología aplicadas al campo de la salud aún presenta cierta resistencia que hace que no se obtenga todo el valor y se desaprovechen oportunidades necesarias para facilitar el acceso a novedosas terapias que pueden mejorar notablemente el bienestar de la población.

Palabras Clave: Ensayos clínicos, innovación, Inteligencia artificial

ÍNDICE

PROBLEMÁTICA O PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
OBJETIVOS	2
General	2
Específicos.....	2
ESTRATEGIA METODOLÓGICA	3
Tipo de estudio.....	3
Diseño de Investigación	3
Metodología de recolección de datos / selección de las fuentes de información	3
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO.....	6
CAPÍTULO I: Generalidades de la investigación clínica y tendencias actuales .	6
1. Generalidades de la industria farmacéutica y ensayos clínicos.....	6
a. Fase de Investigación y Desarrollo (I+D):.....	6
b. Fase de producción:	7
c. Fase de distribución y comercialización:.....	7
2. ¿Qué es la investigación clínica?	7
3. Características de los ensayos clínicos:.....	9
4. Ensayos clínicos según su finalidad	10
Estudios Fase I.	11
Estudios Fase II.	11
Estudios Fase III.	11
Estudios Fase IV.....	12
5. El enfoque tradicional a los ensayos clínicos y los desafíos actuales en la investigación clínica	12
6. ¿Cuánto cuesta un ensayo clínico?.....	14
7. Tendencias actuales de la investigación clínica a nivel global	18
8. Investigación clínica en Argentina	19
a. Las empresas de investigación clínica en Argentina:.....	21
b. Inversión en I+D: Evolución de la Inversión en I+D Interna.....	23
CAPÍTULO II: una mirada desde el poder de transformación de la inteligencia artificial	28
9. Una mirada desde la cuarta revolución industrial hacia lo que nos espera.	28
a. Convergencia en el cuidado de la salud.....	30

10.	Cambios dinámicos, el futuro que viene: preparación de los gobiernos para la introducción de nuevas tecnologías e Inteligencia Artificial (AI).....	33
a.	Análisis Regionales – Latinoamérica.....	36
CAPÍTULO III: Relevamiento de datos y análisis de la información.....		38
11.	Futuro desde la perspectiva de la investigación clínica.....	38
a.	evaluación del impacto de las tendencias en investigación clínica	38
b.	Evaluación del impacto de las tendencias en investigación clínica desde el punto de vista de los impulsores del cambio.....	40
c.	Enfoque temporal del futuro de los estudios clínicos	44
d.	El cambio de ensayos adaptativos a ensayos flexibles.....	46
12.	Sistemas de apoyo más conectados: migración a la centricidad en el paciente	46
13.	Ensayos clínicos virtuales: de lo virtual a la realidad.....	47
14.	Una aproximación inteligente al ingreso a los ensayos.....	47
15.	Gestión de datos sin interrupciones	48
16.	Ensayos clínicos en el hogar	49
17.	Horizonte aún más lejano: llegando al futuro	50
a.	Un estándar de datos que los gobierne a todos.....	50
b.	Un ensayo clínico global	50
c.	Ensayos personalizados	51
d.	Ensayos por algoritmos.....	52
18.	Desafíos en la implementación de nuevas tecnologías: La contracara de la innovación: la adopción de la AI en el sistema de salud será lenta y difícilosa.....	52
a.	Desarrollo de marcos regulatorios.....	53
b.	Lograr la aprobación de la FDA	53
c.	La Inteligencia artificial es una caja negra.....	54
d.	Obstáculos menores en ciencias.....	56
19.	IoT en ensayos clínicos: desafíos, oportunidades y las características críticas que faltan para aprovechar plenamente la revolución digital ¿Qué es lo que está frenando la revolución digital?	56
a.	Falta de compromiso del usuario a largo plazo	56
b.	Falta de validez y fiabilidad de los datos.....	56
c.	Resistencia psicológica a la tecnología.....	57
d.	Incapacidad de salir de la etapa piloto.....	58
20.	Los desafíos de gestionar IoT en salud digital	58
a.	Correlación de datos con importancia clínica.	58

b. Datos aislados y falta de datos procesables.....	58
c. Soluciones / dispositivos médicos versus comerciales	58
d. Multiplicidad de soluciones: intercambiabilidad e interoperabilidad	58
e. Seguridad y privacidad.	59
f. Desafíos de conectividad.....	59
g. Regulaciones	59
CONCLUSIONES.....	60
BIBLIOGRAFÍA	66

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURAS

Figura 1. Esquema de la cadena Industria Farmacéutica (Garfinkel, 2018).....	6
Figura 2. Fases de investigación clínica. Adaptado de (Karen Taylor, 2020)...	10
Figura 3. Descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas. Adaptado de (Preziosi, 2004)	14
Figura 4. Mapa de distribución de los estudios clínicos en el mundo.....	18
Figura 5. Número de estudios clínicos registrados a través del tiempo. Fuente https://clinicaltrials.gov Fecha febrero 2020.	19
Figura 6. Proporción de fases de ensayos clínicos en Argentina. Año 2017 (Melani Mandl, 2018).....	20
Figura 7. Origen del capital de empresas I+D en Argentina. (Melani Mandl, 2018)	21
Figura 8. Empresas de I+D clínica en Argentina, según período de inicio de actividades, tamaño y origen del capital. (Melani Mandl, 2018).....	22
Figura 9. Inversión en I+D interna de las empresas de investigación clínica y del sector empresario. Años 2014 a 2017.....	24
Figura 10. Participación de la inversión clínica del sector empresario, en porcentajes. Años 2014 a 2017.....	24
Figura 11. Oportunidades en la introducción de ensayos clínicos. Adaptado de (Iqbal, 2017)	26
Figura 12. Las cuatro etapas sucesivas de la Revolución Industrial.	29
Figura 13. Ecuación para entrega de valor futuro. Adaptada de (EY, 2020). ...	33
Figura 14. Plazos esperados para la adopción de tecnologías digitales mejoradas por AI. Adaptado de (Karen Taylor, 2020).....	45

TABLAS

Tabla 1. Costo estimado de ensayos clínicos para agentes terapéuticos aprobados por la FDA 2015-2016 (Moore, 2018)......	17
Tabla 2. Inversión en I+D Interna (en millones de ARS) en empresas de I+D clínica y en el total del sector empresario. Años 2014 a 2017.....	23
Tabla 3. Empresas de I+D clínica según inversión en I+D interna (en millones de ARS), tamaño y promedio de inversión por firma. Año 2017.....	23

Tabla 4. Intensidad de la I+D (Inversión interna/volumen de ventas), según sector. Año 2017. (Melani Mandl, 2018)	25
Tabla 5. Ranking mundial de preparación de gobiernos para AI. Años 2018/2019. (Stirling, 2019).	35
Tabla 6. Impulsores del cambio en ensayos clínicos.	39

LISTADO DE ABREVIATURAS

AI: Inteligencia artificial (del inglés *Artificial Intelligence*)

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ARS: Pesos Argentinos

CAEME: Cámara Argentina de Especialidades Medicinales

CRO: empresas de investigación clínica por contrato (del inglés *Contract Research Organization*)

ECG: electrocardiograma

EE. UU: Estados Unidos

ESID: Encuesta sobre I+D del Sector empresario argentino

etc.: etcetera

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*

GMP: Buenas Prácticas de Fabricación y Control (del inglés *Good Manufacturing Practises*)

I+D: Investigación y Desarrollo

IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo

IoT: Internet de las cosas (del inglés *Internet of Things*)

ML: *Machine learning*

NIH: Institutos Nacionales de Salud (del inglés *National Institutes of Health*)

NLM: Biblioteca Nacional de Medicina (del inglés *National Library of Medicine*)

PRO: resultados informados por el paciente (del inglés *Patient Reported Outcomes*)

RWD: Datos de mundo real (del inglés *Real World Data*)

RWE: Evidencia de mundo real (del inglés *Real World Evidence*)

SNC: Sistema nervioso central

USD: Dólar estadounidense

XR: realidad extendida

PROBLEMÁTICA O PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante el avance acelerado y el desarrollo de nuevas tecnologías en el ámbito del cuidado de la salud, este trabajo pretendió recabar información analizando los avances digitales en el contexto de la industria farmacéutica y su impacto en la investigación clínica.

Para ello se propuso analizar el contexto de los avances en tecnologías digitales en materia de salud y definir cuáles podrían ser los impulsores claves que pueden cambiar el paradigma de la investigación en un futuro no tan lejano.

Este estudio se basa en la investigación de estas posibles oportunidades, teniendo en cuenta el impacto y el valor que pueden agregar, no sólo a la investigación actual sino al cuidado de la salud de miles de personas que hoy padecen alguna condición.

OBJETIVOS

General

El objetivo de esta investigación es evaluar las variables que pueden influir en el desarrollo de nuevos medicamentos y principalmente en el diseño de estudios clínicos, especialmente para empresas que tomen la decisión de integrar nuevas tecnologías e innovación en los mismos.

En este trabajo se buscó responder la siguiente pregunta general sobre los parámetros que pueden afectar o cambiar la dinámica de la investigación clínica:

¿Cómo puede la industria farmacéutica capturar valor y cuáles son las oportunidades digitales en el proceso de desarrollo clínico?

Específicos

A través de una investigación exploratoria, se buscará también analizar cuáles pueden ser los posibles desafíos y amenazas a los que se enfrente la industria para integrar nuevas tecnologías en la investigación clínica.

Para ello se trabajó en las siguientes preguntas específicas:

¿Cuáles pueden ser los principales impulsores del cambio en la investigación clínica? y ¿cuál podría ser el impacto?

¿Cuáles podrían ser los desafíos para aprovechar plenamente la revolución digital en investigación clínica?

¿Cuáles son las razones detrás del ritmo relativamente lento de adopción de tecnologías digitales en el desarrollo clínico?

¿Qué estrategias se pueden usar para superar barreras y acelerar la adopción e implementación digital en ensayos clínicos?

ESTRATEGIA METODOLÓGICA

Tipo de estudio

La modalidad del presente trabajo fue una investigación exploratoria a través de la recopilación de datos secundarios en la que se reunió información sobre la temática y se definieron los objetivos. Se utilizaron fuentes de datos secundarias y diferentes estudios sobre el área específica.

Como fuente de datos primaria, se utilizaron datos de *ClinicalTrials.gov* (base de datos de estudios clínicos mantenido por la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) en los Institutos Nacionales de Salud (NIH), USA) y de *International Clinical Trials Registry Platform (World Health Organization)*.

Diseño de Investigación

El tipo de diseño de la presente investigación es no experimental, ya que:

- No se controlan ni manipulan variables.
- No se asignan aleatoriamente los sujetos.
- No se pretende medir la relación causa – efecto entre una variable independiente y una dependiente.

Metodología de recolección de datos / selección de las fuentes de información

Para poder dar respuesta a las preguntas y alcanzar los objetivos, se analizarán los modelos existentes, y diversa bibliografía relacionada.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de medicamentos innovadores ha evolucionado dramáticamente en la década pasada, la industria farmacéutica ha realizado un sostenido esfuerzo de investigación para acercar a la población medicamentos innovadores para tratar enfermedades y mejorar la calidad de vida de las personas. Tanto, que en la primera década de este siglo la humanidad ha visto incrementada su expectativa de vida en 1,74 años. Un 73% de ese incremento se debe a los medicamentos innovadores. Una muestra de ello son la mayor supervivencia en cáncer, la cura de la hepatitis C o el tratamiento que se está pudiendo dar actualmente a las enfermedades reumatológicas. Todos avances vinculados a la innovación farmacéutica. Sin embargo, para que un nuevo medicamento pueda llegar al mercado debe pasar por rigurosas etapas de investigación que demuestren que esa nueva molécula es segura y eficaz para las personas. Esta disciplina se denomina “investigación de farmacología clínica”, que constituye una instancia clave del desarrollo de un medicamento. A medida que los avances en la ciencia, la tecnología y los datos encuentran gradualmente su aplicación dentro del desarrollo clínico, el tiempo que demoran los ensayos en completarse, los recursos requeridos de acuerdo con la complejidad de estos y su probabilidad de éxito está mejorando sustancialmente, con impactos que varían según el área terapéutica.

Además, la investigación clínica representa una esperanza para pacientes que no están teniendo buenos resultados con los tratamientos disponibles para su enfermedad. Otros beneficios adicionales de esta actividad es que contribuye significativamente a la formación de los profesionales de la salud, que se actualizan con las innovaciones más importantes a nivel mundial, y también es un ingreso genuino y pujante de divisas a la economía nacional, que se mide en miles de millones de pesos.

Las tecnologías digitales han transformado casi todos los aspectos de nuestra vida en la última década, incluida la forma en que nos comunicamos, compramos y leemos. Las tecnologías de salud digital pueden potencialmente ofrecer las

soluciones necesarias para transformar los ensayos clínicos, si son respaldadas por suficiente inversión y fundamentalmente de apoyo regulatorio. Sin embargo, esto no se puede lograr replicando los procesos de investigación actual y simplemente transformándolos del papel a un formato digital. En su lugar, se necesita un replanteamiento completo que vaya en busca de una aproximación diferente hacia la investigación clínica, para aportar más valor y beneficios a la población que así lo requiere.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: Generalidades de la investigación clínica y tendencias actuales

1. Generalidades de la industria farmacéutica y ensayos clínicos.

La industria farmacéutica tiene como finalidad el desarrollo, producción, distribución y venta tanto de principios activos como de medicamentos destinados al consumo humano. En el esquema global de la cadena de la industria farmacéutica se distinguen tres grandes eslabones que pueden distinguirse en la figura 1:

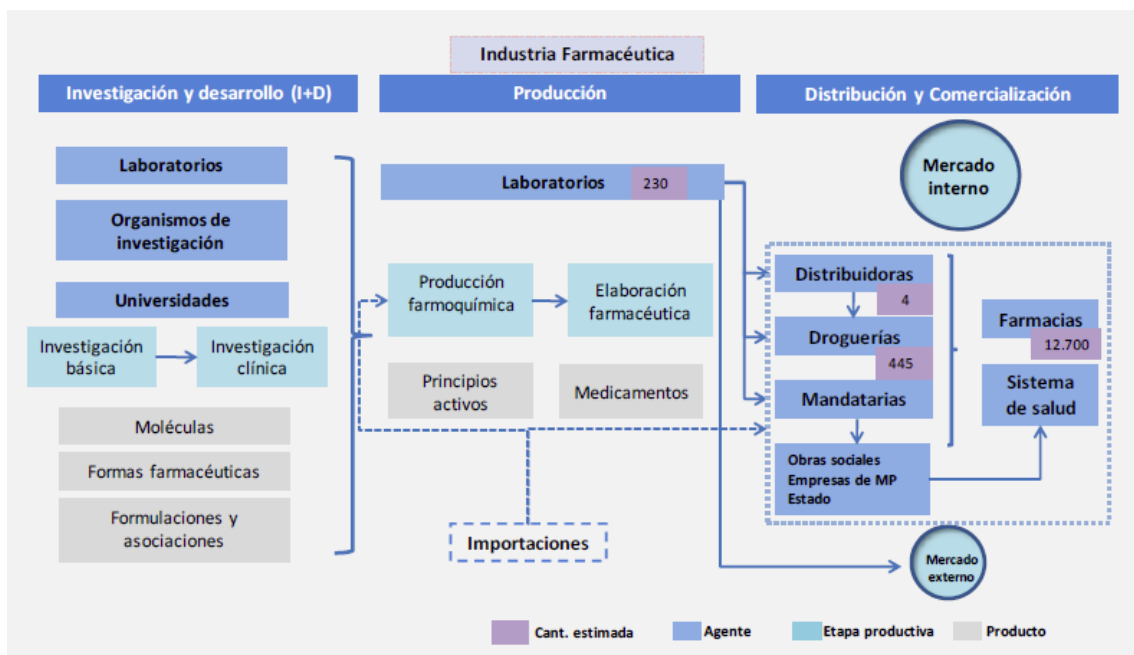


Figura 1. Esquema de la cadena Industria Farmacéutica (Garfinkel, 2018)

a. Fase de Investigación y Desarrollo (I+D): Reconocimiento de nuevas moléculas asociadas con propiedades de regulación de procesos biológicos que permitan el tratamiento de determinada enfermedad o patología. La fase de investigación concluye con los estudios toxicológicos y análisis de farmacocinética. Concluida esta etapa, el desarrollo del medicamento exige una serie de estudios preclínicos (testeo sobre animales) y clínicos (se analizan los

efectos en pacientes humanos voluntarios o que han dejado de responder a terapias convencionales) para luego ser aprobado por la autoridad sanitaria correspondiente. En el presente trabajo centraremos el análisis desde la perspectiva de los estudios clínicos.

b. Fase de producción: Elaboración de los principios activos para luego pasar a la formulación, donde el o los principios activos se combinan con excipientes y otras sustancias que definen las características del medicamento que será puesto a la venta: dosis, absorción, forma de presentación, sabor, entre otros. Las empresas deben cumplir con un mínimo de requisitos técnicos y exigentes controles de calidad. Ello da como resultado procesos productivos estandarizados similares entre todos los actores conocidas como Buenas Prácticas de Fabricación y Control (GMP de sus siglas en inglés), donde las estrategias de diferenciación se dan a partir de los niveles de automatización de la tecnología utilizada y tamaño de la escala de producción.

c. Fase de distribución y comercialización: Las droguerías son empresas privadas que realizan tareas administrativas (preparación de pedidos, facturación, cobro, elaboración de stocks) y distribuyen los medicamentos a las farmacias. Cumplen el rol de intermediario entre los laboratorios y las farmacias. Por su parte, las distribuidoras están integradas por los propios laboratorios farmacéuticos. Las mandatarias o gerenciadoras son las entidades encargadas de la negociación de contratos con obras sociales, empresas de medicina prepaga, hospitales y el resto de los organismos vinculados al sistema de salud. Las mandatarias son conformadas por laboratorios de capital nacional y multinacional (Garfinkel, 2018).

2. ¿Qué es la investigación clínica?

Se define a la Investigación Clínica como:

“...el estudio sistemático científico realizado con un ingrediente farmacéutico activo (IFA) aplicado sobre seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el fin de descubrir o verificar sus efectos terapéuticos (eficacia) y/o identificar reacciones adversas (seguridad) y/o estudiar la absorción, distribución,

metabolismo (biotransformación) y excreción de los IFA con el objeto de establecer su eficacia y seguridad” (Melani Mandl, 2018).

La investigación clínica es una investigación sistemática de la biología, salud o enfermedad humanas que, realizada sobre las personas, está diseñada para desarrollar o contribuir a alcanzar un conocimiento generalizable. Implica un conjunto de actividades orientadas a probar una hipótesis, obtener unas conclusiones y de esta manera contribuir a la obtención de un conocimiento generalizable y útil para otros. El sujeto individual participante en la investigación clínica puede por tanto obtener o no beneficio de su participación, ya que el objetivo de la investigación es servir al bien común generando un conocimiento útil para mejorar la práctica médica o la salud pública (Idoate & Idoipe, 2002).

Debe por tanto distinguirse entre la investigación clínica y la práctica clínica ya que sus objetivos son distintos, aunque no excluyentes. El de la práctica clínica es diagnosticar, prevenir, tratar o cuidar una enfermedad o condición en un individuo o grupo de individuos particular, con el objetivo de satisfacer sus necesidades y beneficiar a esos individuos. Para ello utiliza un conjunto de actividades diseñadas para aumentar el bienestar del paciente y que tienen una expectativa razonable de éxito. Es indudable que, en determinadas ocasiones la participación en la investigación clínica puede también cubrir las necesidades de salud y por ello beneficiar al paciente individual que participa en ella, independientemente de que siempre la participación del individuo en investigación clínica de calidad le permita acceder a unos cuidados y tratamientos generalmente superiores a los de la práctica clínica asistencial.

En la práctica habitual nos encontramos con distintos tipos de investigación clínica y existen diferentes tipos de clasificaciones en virtud del factor que se tenga en cuenta para realizarlo:

– Investigación orientada a aumentar el conocimiento sobre la eficacia y seguridad de un producto que permita finalmente poner ese producto en forma de medicamento a disposición de la sociedad en una o varias indicaciones terapéuticas. Corresponde a lo que normalmente entendemos como investigación clínica en el desarrollo de nuevos medicamentos. Puede o no tener beneficio directo para los sujetos que intervienen en la investigación.

– Investigación orientada a aumentar el conocimiento sobre las causas o mecanismos de una patología o enfermedad. Corresponde a lo que conocemos como investigación clínica sin beneficio terapéutico particular. En general los sujetos participantes no se benefician directamente de los resultados de la investigación.

– Investigación orientada a satisfacer las necesidades de tratamiento de una persona o grupo de personas que habiendo agotado las alternativas que ofrece la práctica clínica puedan ser potenciales beneficiarios de tratamientos de carácter experimental. Corresponde a la investigación clínica que da cobertura legal y metodológica a la utilización de protocolos asistenciales de carácter experimental y en ocasiones al acceso a terapias generalizadas de “uso compasivo”.

Las clases obtenidas no son, en la mayoría de los casos, incompatibles entre sí, sino que se solapan, perfeccionándose en la combinación de unas con otras. Así, en la adecuada combinación de las clases podremos llegar al ensayo clínico ideal (aunque éste será variable en función de las circunstancias de la investigación).

3. Características de los ensayos clínicos:

Todo ensayo clínico debería de cumplir las siguientes características:

1. Ser prospectivo.
2. Emplear intervenciones.
3. Utilizar un grupo control.
4. Idealmente ser randomizado.
5. Idealmente ser doble ciego.
6. Llevarse a cabo en una muestra

Los ensayos clínicos pueden clasificarse de manera diversa, siendo quizás la clasificación más conocida aquella que diferencia los distintos tipos de ensayos clínicos según: su finalidad, relación con el investigador y centros hospitalarios,

su metodología, el procedimiento seguido para la asignación del tratamiento o el tipo de diseño.

4. Ensayos clínicos según su finalidad

El desarrollo de nuevos fármacos, desde que se realizan los primeros estudios en animales hasta su comercialización, sigue una serie de etapas, en las que los ensayos clínicos juegan un papel muy importante. Una vez sintetizada la molécula, realizados los *tests* biológicos y los primeros estudios de toxicidad en animales, comienzan las distintas fases de los ensayos clínicos. Tal como puede verse en la figura 2, se distinguen al menos tres fases previas a la comercialización de un nuevo fármaco (fase I, II y III) y una fase posterior, IV que se lleva a cabo luego de la comercialización.



Figura 2. Fases de investigación clínica. Adaptado de (Karen Taylor, 2020)

Estudios Fase I. Constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Corresponden fundamentalmente a la introducción inicial de un nuevo IFA en seres humanos para determinar su metabolismo, acciones farmacológicas, efectos secundarios con dosis crecientes y, si fuera posible, obtener evidencia temprana sobre la eficacia. Incluye el estudio de variaciones entre subpoblaciones e interacciones con ingesta de alimentos u otros fármacos. Estos estudios fundamentan el uso del producto en las fases sucesivas. Los estudios de Fase I son monitoreados de cerca y pueden ser llevados a cabo en sujetos voluntarios sanos o en alguna ocasión en pacientes.

Estudios Fase II. Esta fase comprende la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento. Se realiza con un número limitado de pacientes o sujetos que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés (alrededor de los 200) para estudiar una actividad biológica específica, el control o la profilaxis de una enfermedad. En esta fase se determinan la eficacia y la seguridad de diferentes rangos de dosis. De ser posible, también, se establecen las relaciones dosis-respuesta, con el objeto de obtener antecedentes sólidos para el diseño de estudios terapéuticos ampliados (Fase III).

Estudios Fase III. Incluyen un amplio rango de ensayos en los que participan numerosos investigadores para valorar la eficacia y seguridad de un fármaco nuevo bajo condiciones similares a aquellas que se puedan esperar de dicho fármaco cuando éste se encuentre en el mercado y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la medicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior (desde varios cientos hasta miles) y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. Tiene el objetivo de determinar tanto el balance beneficio-riesgo a corto y largo plazo de las formulaciones propuestas, como el valor terapéutico relativo de manera general. Se exploran el tipo y perfil de las reacciones adversas más frecuentes y las características especiales del IFA como, por ejemplo, las interacciones clínicamente relevantes y los factores modificatorios principales del efecto, tales como la edad, etc.

Estudios Fase IV. Estudios llevados a cabo luego de aprobada la comercialización del IFA para establecer el valor terapéutico, aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmación de la frecuencia de las conocidas y las estrategias de tratamiento (ANMAT, 2020).

El ensayo clínico es el estudio clínico que posee el nivel de evidencia más alto para demostrar que el procedimiento médico que se realiza es el más adecuado con los conocimientos científicos que existen en ese momento, debido al diseño del estudio, donde las variables estadísticas están controladas para evitar los sesgos. Así pues, junto con los estudios de metaanálisis son la base de lo que se conoce como Medicina Basada en la Evidencia, que no es más que el respaldo de las prácticas clínicas con pruebas consistentes desde el punto de vista científico.

5. El enfoque tradicional a los ensayos clínicos y los desafíos actuales en la investigación clínica

Los sponsors o patrocinadores de los ensayos clínicos son en su mayoría laboratorios farmacéuticos y biotecnológicos, los cuales intentan desarrollar nuevos tratamientos para enfermedades sin tratamiento activo o eficaz. Para poner la menor cantidad de personas en riesgo y para aprender más, estos ensayos a menudo están configurados para proporcionar evidencia a los médicos, a las agencias regulatorias y para el reembolso a agencias de la salud. La suposición básica es que los investigadores toman datos de una selección relativamente pequeña pero representativa de pacientes y que generalizan los resultados a una población de pacientes más grande. Si la muestra es demasiado limitada o mal seleccionada, dificulta la aplicabilidad amplia de los resultados. Esto no es solo una preocupación estadística, sino también ética y médica (Karen Taylor, 2020). Debido a esto y a que hay tantas incógnitas, la investigación farmacéutica y el desarrollo es un negocio de alto riesgo con una de las mayores tasas de fracaso para los nuevos productos en comparación con cualquier industria (Michael Rosenblatt, 2017).

Aunque la hipótesis que se está probando puede parecer sencilla, el ensayo real tiene muchas variables, está lleno de riesgos (tanto el riesgo científico del experimento como el riesgo operacional de la implementación), y a menudo está

moldeado por eventos inesperados que pueden estar relacionados no con el fármaco en investigación, sino con el azar (Michael Rosenblatt, 2017).

El éxito en este contexto requiere de una amplia experiencia en las ciencias para el área terapéutica que se está probando, talento en la gestión de equipos grandes y diversos y un aparato administrativo grande y complejo. Las actividades de los investigadores clínicos, diseñadores de protocolos, estadísticos, expertos independientes, gerentes de proyectos, comités de revisión institucionales, comités de vigilancia de datos y seguridad, proveedores, oficiales de cumplimiento y otros, deben estar organizados en múltiples (a veces cientos) de centros en muchos países distintos para mantener el flujo de la información (Michael Rosenblatt, 2017).

Hoy lleva de 10 a 12 años en promedio traer un nuevo medicamento al mercado, y ha habido cambios limitados en las últimas décadas en el proceso lineal y secuencial utilizado para evaluar la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Actualmente, el descubrimiento de drogas, que es la fase inicial de I+D lleva de cinco a seis años, seguida de alrededor de cinco a siete años para ensayos clínicos. De los 10.000 compuestos potenciales en la etapa de descubrimiento de nuevas entidades químicas con acción farmacológica, solo diez llegan a ensayos clínicos. Y en promedio, de los diez fármacos candidatos que ingresan a los ensayos clínicos, solo uno será aprobado para su uso con pacientes. Como puede observarse en la figura 3, los números indican el número hipotético de compuestos seleccionados y restantes al finalizar cada fase posterior del desarrollo previo a la comercialización en la producción de una nueva entidad química exitosa (es decir, un nuevo compuesto molecular no probado previamente en humanos). En el 2018, el 25% de las pruebas completadas en todas las áreas de terapia alcanzaron su punto final primario, en comparación con el 31% en 2017. Potencialmente, esto refleja la creciente complejidad del panorama de I+D en términos de número de compuestos y enfermedades a los que se dirige. Conforme a los datos de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), aproximadamente el 33% de las drogas se mueven de la Fase II a la III, mientras que alrededor del 25 al 30% se mueven de la Fase III a la siguiente fase.

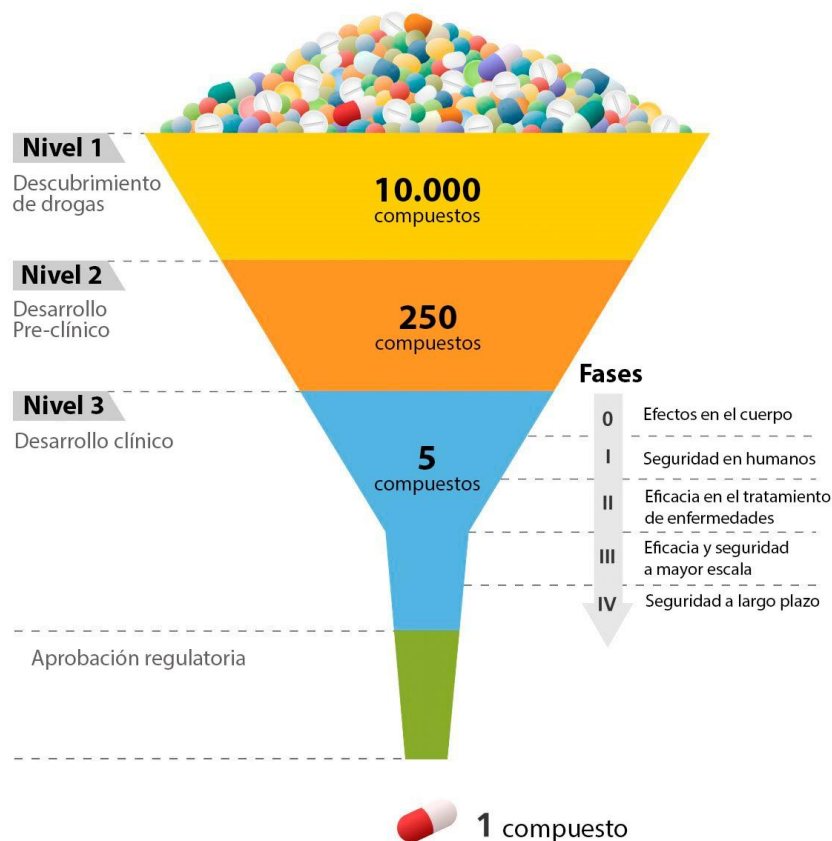


Figura 3. Descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas. Adaptado de (Preziosi, 2004)

Otro de los grandes desafíos de los estudios clínicos es el reclutamiento de los pacientes en el marco de tiempo estipulado por el proyecto y en algunos casos, la retención de los participantes a lo largo de todo el estudio clínico. Las drogas no pueden testearse en pacientes que no las usan, con lo cual la adherencia al tratamiento y el cumplimiento estricto de los procedimientos por parte de los pacientes también es clave. Todo ello depende en gran parte del diseño del estudio y sus procedimientos, pero también de esfuerzos mancomunados entre las distintas partes involucradas en el desarrollo del estudio clínico que generen los lazos necesarios para crear la red de contención necesaria para el éxito del proyecto.

6. ¿Cuánto cuesta un ensayo clínico?

Los costos asociados al cuidado de la salud continúan aumentando como un porcentaje del producto bruto interno de cada país que causa que gobiernos y

pagadores privados examinen rigurosamente el valor económico de nuevos tratamientos. Cada vez más, los reguladores esperan que los ensayos clínicos demuestren no solo la eficacia y seguridad, sino también un impacto significativo en la vida de los pacientes. Este es particularmente el caso de las terapias más precisas y de alto costo dirigidas a grupos de pacientes más pequeños. Las crecientes expectativas de reguladores y pagadores requieren que las compañías biofarmacéuticas aumenten la calidad y cantidad de evidencia generada durante los ensayos clínicos y, a su vez, aumenten la complejidad del diseño y desarrollo de ensayos clínicos (Karen Taylor, 2020). Es por ello por lo que ahora más que nunca, probar una nueva terapia médica requiere bolsillos profundos. Se estima que el gasto mundial en ensayos clínicos alcanzará los USD 68,9 mil millones al año para 2025, según *Grand View Research*, una compañía de investigación de mercado. Están surgiendo esfuerzos para controlar los crecientes costos, sin embargo, algunos dicen que el sistema actual es demasiado disfuncional para arreglarlo y que solo una revisión completa hará esto posible (May, 2019).

La respuesta a la pregunta de cuánto cuesta un ensayo clínico es difícil. El costo depende de los métodos utilizados y la enfermedad, entre otras cosas. Por ejemplo, los estudios que usan marcadores sustitutos, como el colesterol en los ensayos cardiovasculares, pueden costar menos que los que dependen de resultados clínicos, como la supervivencia en los ensayos de cáncer. Tal como puede verse en la Tabla 1 Thomas Moore y sus colegas informaron en noviembre en *JAMA Internal Medicine* que el costo promedio de un ensayo clínico entre 2015 y 2016 fue de USD 19 millones. Agregaron: "En los extremos de la distribución hubo diferencias de costo de 100 veces". Por lo tanto, el rango es muy amplio (Moore, 2018).

Característica del Ensayo	Número de Agentes^a	Número de ensayos (%) (n = 138)^b	Media (95% IC), USD en millones
Área terapéutica			
Cardiovascular	5	5 (3.6)	157.2 (113.5-200.9)
Desórdenes del SNC	8	21 (15.2)	25.7 (18.4-33.1)
Dermatología	4	9 (6.5)	24.5 (17.0-31.9)
Sistema digestivo	4	7 (5.1)	29.4 (22.2-36.5)
Desórdenes metabólicos endocrinológicos	9	39 (28.3)	20.8 (15.8-25.9)
Enfermedades infecciosas	6	19 (13.8)	22.1 (16.7-27.6)
Oncología	18	24 (17.4)	45.4 (31.5-59.3)
Otras	3	7 (5.1)	8.8 (6.4-11.2)
Respiratorias	2	7 (5.1)	20.8 (15.7-25.9)
Tipo de punto final			
Resultado sustituto	32	73 (52.9)	24.0 (17.7-30.4)
Escala clínica	15	38 (27.5)	20.5 (14.7-26.3)
Resultado clínico	17	27 (19.6)	64.7 (46.6-82.9)
Diseño del ensayo			
Sin grupo control	18	26 (18.8)	13.5 (10.1-16.9)
Controlado por placebo	33	77 (55.8)	28.8 (21.0-36.7)
Droga activa	21	35 (25.4)	48.9 (35.0-62.7)
N° de pacientes enrolados			
1-100	6	8 (5.8)	5.9 (4.8-7.0)
101-250	25	32 (23.2)	16.2 (12.2-20.3)
251-500	14	33 (23.9)	18.6 (14.1-23.2)
501-1000	27	44 (31.9)	33.6 (23.6-43.6)
>1000	16	21 (15.2)	77.2 (55.8-98.6)
Duración del tratamiento			

≤26 Semanas	39	89 (64.5)	19.7 (14.6-24.7)
>26 Semanas	32	49 (35.5)	51.7 (36.9-66.4)

Tabla 1. Costo estimado de ensayos clínicos para agentes terapéuticos aprobados por la FDA 2015-2016 (Moore, 2018).

^a Los agentes terapéuticos pueden tener ensayos en múltiples categorías

^b Los % podrían no ser igual a 100 por redondeo

Los costos son particularmente altos para los ensayos clínicos en etapas tardías, que a menudo involucran grandes cohortes de pacientes. El análisis de una muestra de 4.363 ensayos de fase 3 reveló un costo promedio de "alrededor de USD 30 millones para implementar" cada uno.

La ubicación donde se realiza el ensayo también afecta su costo. Por ejemplo, en China o India, se puede realizar un ensayo clínico a un costo que es 30 a 40% más bajo de lo que sería en los Estados Unidos, por diversas razones, incluidos los precios más bajos de los procedimientos, como un electrocardiograma. Pero la externalización de ensayos clínicos a otros países no está exenta de controversia.

Una cosa en la que la mayoría de los expertos estarán de acuerdo es que el costo de los ensayos clínicos está aumentando. Los números sólidos apoyan esa afirmación. Por ejemplo, la Oficina de Estadísticas Laborales de los EE. UU. declaró que el costo promedio por paciente en un ensayo clínico aumentó más de cuatro veces, aumentando de USD 3.773 en 1989 a USD 16.567 en 2011. Este informe observó una tasa de crecimiento anual promedio de 7,5% en esta métrica (May, 2019). Alguien podría sospechar que los costos más altos crean mejores resultados, tal vez porque una tecnología más avanzada que produce datos más precisos cuesta más, pero eso no es necesariamente cierto. "Un ensayo clínico en 2019 costará el doble de lo que costó en 2008, y sin un aumento en la calidad de los datos o la velocidad de adquisición", según se menciona en el artículo de May (May, 2019).

7. Tendencias actuales de la investigación clínica a nivel global

Según el Servicio de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional Norteamericano de Salud (NIH), con datos a febrero de 2020 se desarrollaron en el mundo aproximadamente 331.113 estudios clínicos, de los cuales un 68% se llevaron a cabo en los países desarrollados: 128.939 en EE. UU. y 94.338 en la Unión Europea, tal como puede observarse en la figura 4.

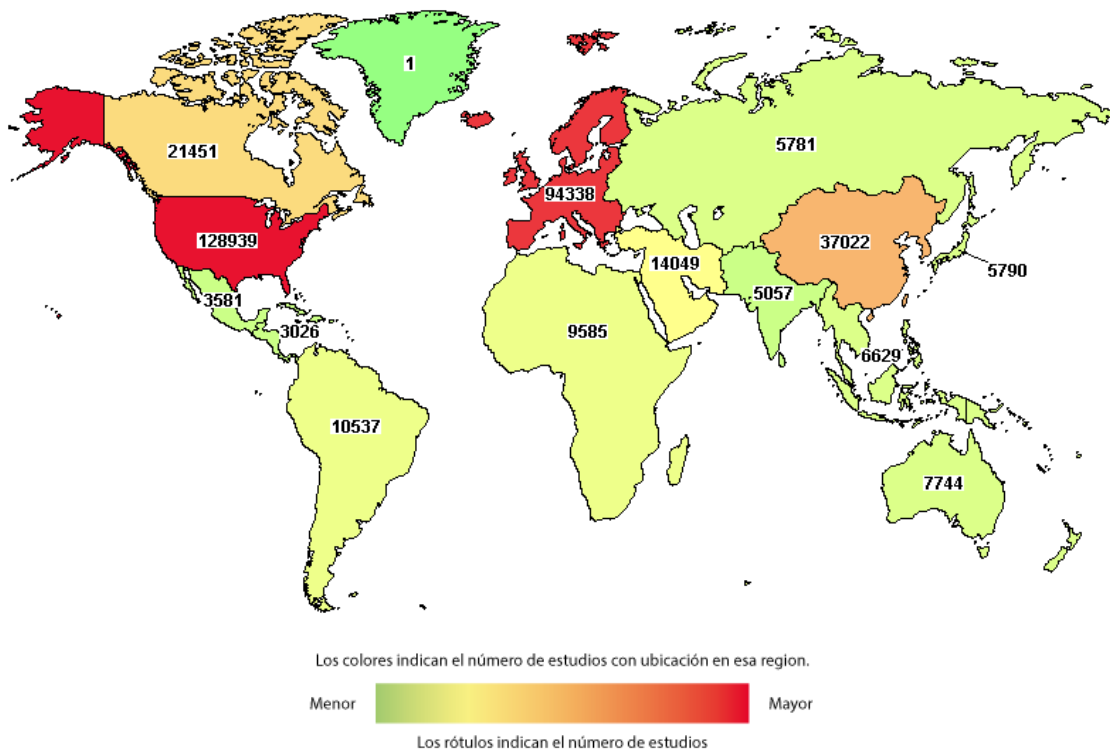


Figura 4. Mapa de distribución de los estudios clínicos en el mundo.

Fuente <https://clinicaltrials.gov> Fecha febrero 2020.

La figura 5 muestra el número total de estudios publicados en ClinicalTrials.gov desde el 2000, según la fecha del primer anuncio. La primera versión de ClinicalTrials.gov se puso a disposición del público el 29 de febrero de 2000.

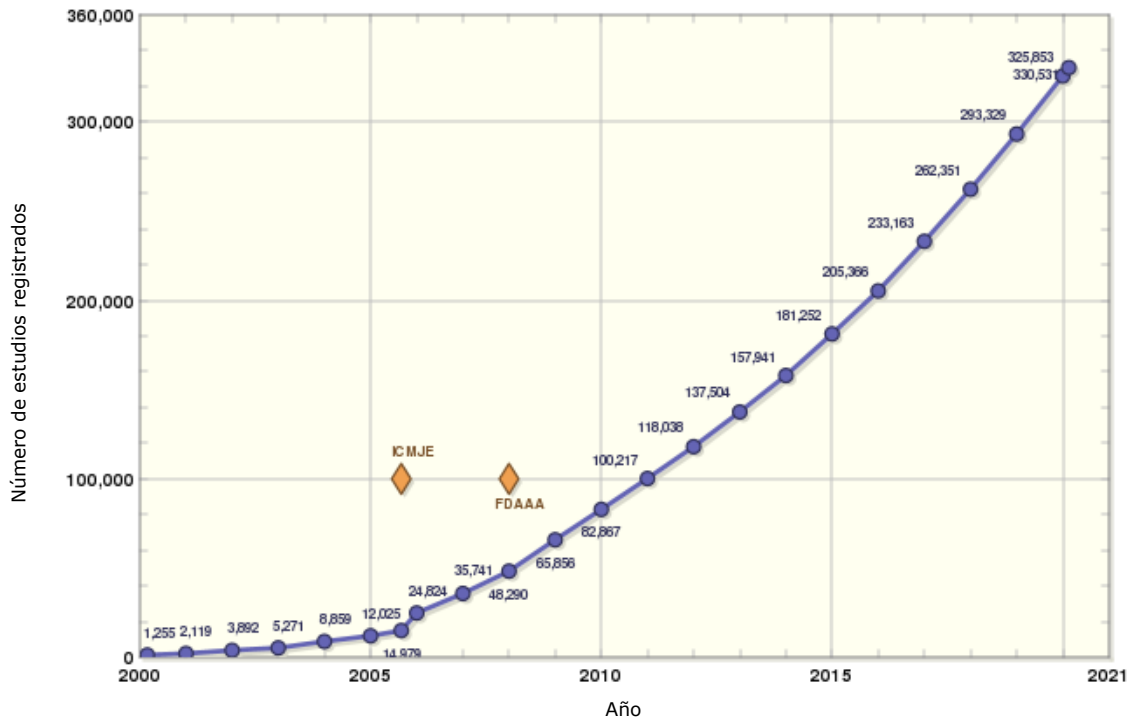


Figura 5. Número de estudios clínicos registrados a través del tiempo. Fuente <https://clinicaltrials.gov> Fecha febrero 2020.

8. Investigación clínica en Argentina

El 80% de los ensayos clínicos se realizan en Estados Unidos, Europa y Japón. Los países como la Argentina sólo participan de una proporción mucho menor de esos estudios. En América Latina, tres países lideran la investigación clínica: Brasil, México y Argentina ocupando el tercer lugar. A nivel mundial, en 2006 se logró un pico de participación del 2,3% sobre el total de estudios clínicos que se llevaban a cabo en el mundo. A partir de allí, se observó una caída de manera sostenida, llegando a alcanzar un piso de 0,8% en 2016.

En 2017 se observó una mejora del 50% alcanzando el 1,2% de participación en parte gracias a políticas claras que impulsaron la competitividad y la previsibilidad de nuestro país. En 2018 se mantuvo la tendencia y fue particularmente positivo porque se presentaron a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su aprobación, 55 nuevos estudios durante el primer semestre y 94 en el segundo, un crecimiento intersemestral cercano al 71%. Esto tuvo que ver con una disposición que dictó la ANMAT en junio de 2017 que estableció tiempos competitivos mandatorios para la aprobación de estudios clínicos. Antes, un laboratorio pedía autorización

a la autoridad regulatoria para llevar adelante un protocolo y no sabía cuándo recibiría una respuesta, eso hacía perder muchas oportunidades respecto de otros países que cumplían los requerimientos en tiempo y forma. Gracias a esta medida, el promedio de días de aprobación pasó de 167 a 63, lo que es absolutamente competitivo a nivel internacional. Esto se logró sin afectar en absoluto la calidad y rigurosidad de la evaluación a que son sometidos los protocolos de los estudios clínicos antes de ser aprobados por la ANMAT.

Simultáneamente, este organismo implementó una plataforma informática para investigación clínica y se estableció un compromiso fuerte de la Dirección de Registro y Evaluación de Medicamentos, que es la dependencia de la ANMAT que aprueba los estudios clínicos. También se optimizaron los procedimientos de la Aduana para que puedan ingresar los insumos específicos que se necesitan para cada estudio (CAEME, 2019) (Cámara Argentina de Especialidades Medicinales).

La actividad se orienta en Argentina principalmente a las últimas etapas del proceso de investigación clínica, concentrándose casi toda la inversión en la Fase III, que es la destinada a la realización de estudios en grandes grupos de participantes para evaluar los efectos del medicamento. Tal como puede observarse en la figura 6, un 86% de los ensayos realizados en Argentina en 2017 correspondieron a ensayos de fase III.

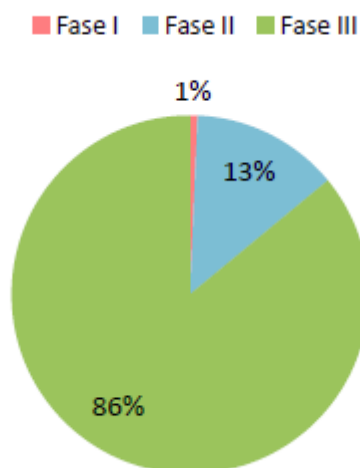


Figura 6. Proporción de fases de ensayos clínicos en Argentina. Año 2017 (Melani Mandl, 2018).

a. Las empresas de investigación clínica en Argentina:

En el año 2018 se identificaron a través de la Encuesta sobre I+D del Sector empresario argentino (ESID), 37 empresas dedicadas a la realización de ensayos clínicos en Argentina. Este total incluye empresas cuya actividad principal está relacionada con la producción de fármacos y empresas dedicadas exclusivamente a la provisión de servicios de I+D. Tal como se observa en la figura 7, dos tercios de estas empresas son filiales de empresas multinacionales; el resto son nacionales.

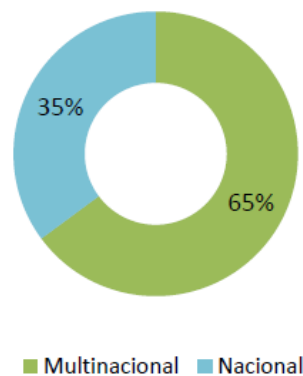


Figura 7. Origen del capital de empresas I+D en Argentina. (Melani Mandl, 2018)

El 60% son pequeñas y medianas empresas y el 40% restante son empresas grandes. La clasificación por tamaño se realiza a partir del volumen de ventas anuales, y esto explica que las empresas clasificadas como pequeñas tengan en promedio más de 40 empleados. Se trata de filiales de firmas extranjeras, que financian sus actividades con el aporte de su casa matriz.

En la evolución de la llegada de este tipo de firmas a la Argentina pueden identificarse tres períodos con características bien diferentes (ver figura 8). Una primera ola de empresas se instaló en el país entre 1920 y 1980. En este periodo las empresas que comenzaron a operar en el sector de investigación clínica eran en su mayoría grandes compañías farmacéuticas europeas y estadounidenses. Solo un 22% de las empresas de este periodo son pequeñas o medianas.

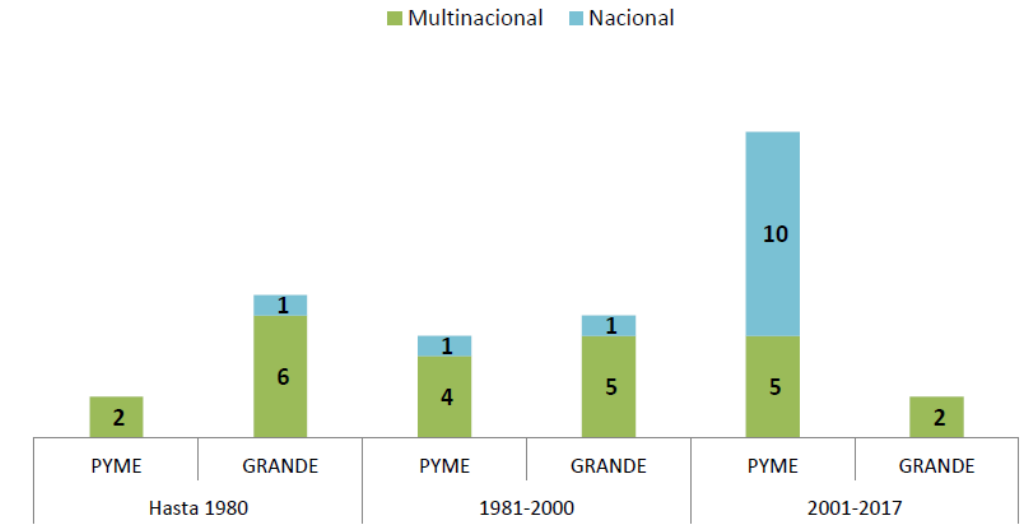


Figura 8. Empresas de I+D clínica en Argentina, según período de inicio de actividades, tamaño y origen del capital. (Melani Mandl, 2018)

En una segunda etapa, desde el año 1981 hasta el 2000, la dinámica del sector cambia completamente. La mayor parte de las empresas que comienzan sus actividades en el país ya no son farmacéuticas, sino que predominan las denominadas empresas de investigación clínica por contrato (CRO), cuya actividad principal es brindar servicios de monitoreo y ensayos clínicos a las compañías farmacéuticas. Si bien esta etapa comienza en la década de los 80, la mayor cantidad de empresas CRO se instala en el país en la década del 90. Otro cambio sustancial de este periodo es el crecimiento de las pequeñas y medianas empresas, ocupando el 45% sobre el total. En este periodo las empresas multinacionales siguen siendo mayoritarias.

Por último, en el periodo que abarca desde el año 2001 hasta 2017 se observa una profundización de la dinámica del periodo anterior. En total, 17 nuevas empresas comienzan sus actividades en investigación clínica en el país, siendo un 95% empresas CRO. Estas empresas son casi en su totalidad pequeñas o medianas (88%). Otra característica de esta etapa es el predominio de nuevas empresas de capitales nacionales (Melani Mandl, 2018).

b. Inversión en I+D: Evolución de la Inversión en I+D Interna.

Como puede verse en la tabla 2, en el año 2017 las empresas dedicadas a la investigación clínica en Argentina invirtieron ARS 3.863 millones en actividades de I+D, lo que significó un 32,5% de aumento respecto del 2016. Esto implica que 37 firmas (4% del total que hace I+D en el país) concentran el 26,8% del esfuerzo en I+D de todo el sector empresarial.

	2014	2015	2016	2017
Total sector empresas	5.737	8.333	11.803	14.393
I+D Clínica	1.522	1.828	2.915	3.863

Tabla 2. Inversión en I+D Interna (en millones de ARS) en empresas de I+D clínica y en el total del sector empresarial. Años 2014 a 2017.

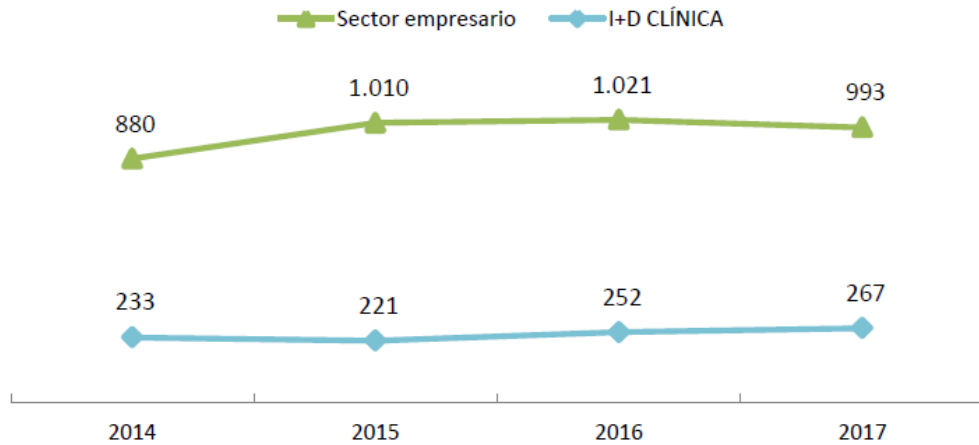
Casi las tres cuartas partes de esa inversión fueron ejecutadas por empresas grandes, que promediaron ARS 188 millones de inversión anual.

El estudio indica además que, en promedio, las empresas de investigación clínica invirtieron en I+D casi 10 veces más que el resto de las empresas consultadas en la encuesta panel: ARS 104,4 millones versus ARS 10,9 millones por parte del resto de las empresas, tal como se observa en la tabla 3 (CAEME, 2019).

	Inversión total	%	Empresas	Inversión promedio
Pequeña	151	4	11	14
Mediana	889	23	11	81
Grande	2.823	73	15	188
Total General	3.863	100	37	104

Tabla 3. Empresas de I+D clínica según inversión en I+D interna (en millones de ARS), tamaño y promedio de inversión por firma. Año 2017.

En los últimos 3 años se verifica un crecimiento sostenido tanto de la inversión del sector como de su participación relativa en la inversión en I+D del sector productivo (ver figura 9). El crecimiento interanual de la I+D Clínica (+5,7%) se sostiene incluso en el último año, en el que la inversión global del sector empresas refleja una leve caída en términos reales (-2,7%).



*Nota: Año base: 2004. Se utiliza el índice de precios implícitos del Valor Agregado Bruto a precios de mercado.

Figura 9. Inversión en I+D interna de las empresas de investigación clínica y del sector empresario. Años 2014 a 2017.

Como puede verse en la figura 10, del total de la inversión privada en I+D en el país, la investigación clínica ocupa el primer lugar con una participación del 27%, a datos de 2017; un año antes era del 25%.

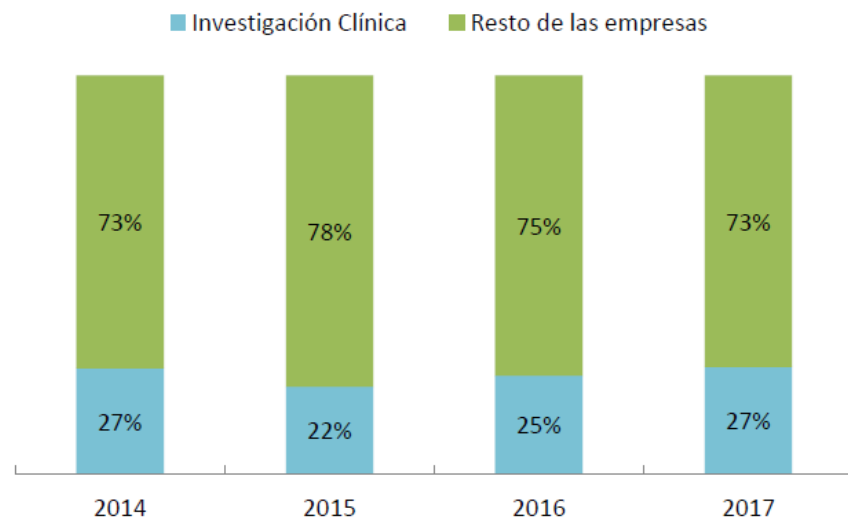


Figura 10. Participación de la inversión clínica del sector empresario, en porcentajes. Años 2014 a 2017.

El alto nivel de inversión del sector se vincula con su alta intensidad en actividades de I+D. En efecto, estas empresas invierten el 8,5% de sus ventas, lo que las ubica como el segundo sector más intensivo del país, tal como puede observarse en la Tabla 4.

Sector	I+D/VENTAS
Servicios de I+D*	22,1%
Investigación clínica	8,5%
Suministro de electricidad, gas y agua	3,7%
Producción de semillas	2,9%
Productos farmacéuticos*	2,4%
Software y servicios informáticos	1,9%
Maquinaria y equipo	1,0%
Aparatos eléctricos, de radio, televisión e instrumental médico	1,0%
Productos químicos	0,8%
Servicios agropecuarios	0,7%
Productos de caucho y plástico	0,6%
Petróleo, gas y minería	0,4%
Otros servicios	0,4%
Otros productos de la industria manufacturera	0,3%
Automotriz, autopartes y otros equipos de transporte	0,3%
Siderurgia y metalurgia	0,3%
Servicios de intermediación financiera	0,2%
Alimentos y bebidas	0,2%
Otras actividades agropecuarias	0,1%

*No incluye las empresas que realizan ensayos clínicos.

Nota: el indicador se calcula a partir de la información de las empresas que declararon hacer I+D en dicho periodo.

Tabla 4. Intensidad de la I+D (Inversión interna/volumen de ventas), según sector. Año 2017. (Melani Mandl, 2018)

La introducción de ensayos clínicos en el siglo XXI crea oportunidades para todos los interesados importantes en la industria: médicos, pacientes, proveedores y pagadores del sistema de salud en general, y algunas de ellas se encuentran detalladas en la figura 11 a continuación:



Figura 11. Oportunidades en la introducción de ensayos clínicos. Adaptado de (Iqbal, 2017)

Sin dudas, impulsar el crecimiento de la investigación clínica redunda en múltiples beneficios al generar:

- Desarrollo Económico: un ecosistema de instituciones y profesionales de la salud altamente especializados y dedicados a la investigación.
- Empleo Calificado: mejoras en el empleo con una mayor demanda de profesionales y especialistas.
- Beneficio para la salud pública: los pacientes pueden acceder a medicamentos y tratamientos de última generación en simultáneo con países líderes en salud.
- Aumento de las exportaciones: exportación de servicios y conocimiento.
- Ahorros para el sistema de salud: el costo de atención de cada paciente tratado en un estudio clínico es solventado por la empresa que lo realiza.

Los 45 laboratorios asociados a CAEME son responsables por el 98% de los protocolos de investigación clínica farmacológica que aprueba ANMAT. Cerca

de 2.000 profesionales altamente calificados trabajan en la investigación clínica en centros de investigación de esos laboratorios, siguiendo normas adecuadas a los más altos estándares internacionales. Por las condiciones que la Argentina tiene para el desarrollo de estudios clínicos, Argentina compite con otros países del mundo para ser elegida destino de inversión en investigación clínica (CAEME, 2019).

CAPÍTULO II: una mirada desde el poder de transformación de la inteligencia artificial

9. Una mirada desde la cuarta revolución industrial hacia lo que nos espera.

La cuarta revolución industrial es un proceso de desarrollo tecnológico e industrial que está vinculado con la organización de los procesos y medios de producción, al igual que las tres anteriores. La primera vez que se comenzó a hablar de todos estos avances como una cuarta revolución industrial fue en el año 2011. El elemento clave de la cuarta revolución industrial son las fábricas inteligentes, cuya principal característica es una mayor adaptabilidad a las necesidades de la producción y una mejora en la eficiencia de los recursos. Esta cuarta revolución industrial se centra en los sistemas ciber físicos, la robótica, el internet de las cosas (IoT), la conexión entre dispositivos y la coordinación cooperativa de las unidades de producción de la economía. La cuarta revolución industrial supone el último capítulo, hasta el momento, de las diferentes revoluciones industriales (primera, segunda y tercera) que ha vivido la humanidad (Economipedia, 2020). En la figura 12 a continuación, se puede observar la progresión de las etapas sucesivas de la evolución de la industria desde su versión 1.0 en el siglo XVIII hasta llegar hoy a la 4.0.

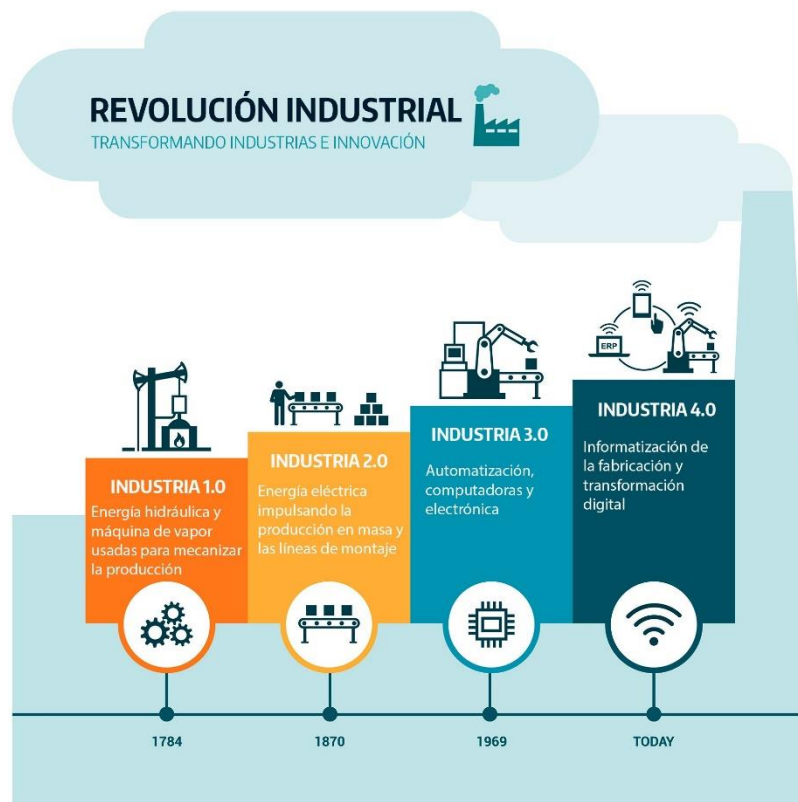


Figura 12. Las cuatro etapas sucesivas de la Revolución Industrial.

Los fundamentos sobre los que se levanta la cuarta revolución industrial son:

- El internet de las cosas (IoT).
- Robótica.
- Inteligencia artificial
- Dispositivos conectados.
- Los sistemas ciber físicos.
- El “hágalo usted mismo” (cultura *maker*).
- La fábrica 4.0. (ciber fábrica o *smart-industries*).

La cuarta revolución industrial abarca el IoT, pero va más allá de la simple conectividad del dispositivo hacia ser un internet de todo. En su núcleo está la combinación de *big data*, análisis y tecnología física. El objetivo es proporcionar

ofertas personalizadas cada vez más mejoradas para ayudar a satisfacer las necesidades de las personas y organizaciones que pueden adaptarse y evolucionar a situaciones y requisitos cambiantes a lo largo del tiempo (EY, 2020). La robótica, como una de las ramas más vanguardistas e innovadoras del ámbito de la ingeniería juega en este contexto un papel de primera magnitud. Se espera que la nanotecnología, la inteligencia artificial, los drones y las impresoras 3D sirvan para modificar diferentes aspectos de nuestras sociedades actuales. Espacios como la medicina, la industria de alta precisión o las relaciones laborales sufrirán un importante impacto con esta nueva revolución industrial. La cuarta revolución industrial representa un cambio fundamental en la forma en que vivimos, trabajamos y nos relacionamos unos con otros. Es un nuevo capítulo en el desarrollo humano, habilitado por avances tecnológicos extraordinarios en proporción con los de la primera, segunda y tercera revoluciones industriales. Estos avances están fusionando los mundos físico, digital y biológico de manera que crean tanto una gran promesa como un peligro potencial. La velocidad, amplitud y profundidad de esta revolución nos obliga a repensar cómo se desarrollan los países, cómo las organizaciones crean valor e incluso lo que significa ser humano. La cuarta revolución industrial es más que un simple cambio impulsado por la tecnología; es una oportunidad para ayudar a todos, incluidos los líderes, los responsables políticos y las personas de todos los grupos de ingresos y naciones, a aprovechar las tecnologías convergentes para crear un futuro inclusivo y centrado en el ser humano. La verdadera oportunidad es mirar más allá de la tecnología y encontrar formas de dar a la mayor cantidad de personas la capacidad de impactar positivamente a sus familias, organizaciones y comunidades (WEF, 2020).

a. Convergencia en el cuidado de la salud

A medida que se desarrolla una cuarta revolución industrial, la salud se reinventa de manera que fusionan los mundos biológico, digital y físico. La ubicuidad de los datos y el análisis actual significa que cada empresa es ahora una empresa de tecnología. Ahora podemos conectar diferentes tipos de datos, por lo que pronto podemos esperar que algoritmos dirigidos por humanos produzcan información sin precedentes sobre la naturaleza de la salud y la enfermedad. En

el futuro, las organizaciones de todos los sectores desarrollarán productos, incluidos algoritmos, para mejorar los resultados de salud.

Varios factores están impulsando la convergencia en el cuidado de la salud, a lo que se denomina salud de precisión 4.0.

- A nivel mundial, las personas viven más, pero no viven mejor: a medida que más personas desarrollan enfermedades crónicas como diabetes o enfermedades cardíacas, hay una brecha creciente entre la esperanza de vida (cuánto tiempo vivimos) y la duración de la salud (cuánto tiempo nos mantenemos saludables). Como resultado, la complejidad de la atención y sus costos están aumentando.
- El auge de los súper consumidores de salud: en las industrias minorista y financiera, los consumidores se están convirtiendo en súper consumidores, esperando en cualquier momento y en cualquier lugar acceso a productos y servicios personalizados. Estos consumidores están utilizando su capacidad para compartir cantidades de información sin precedentes para impulsar el cambio comercial en las industrias minorista, bancaria y de transporte. Cada vez más, estos súper consumidores harán demandas similares sobre su atención médica, cambiando radicalmente el panorama de los servicios de salud.
- Ubicuidad de los datos: a medida que los datos médicos están conectados y combinados con datos de dispositivos portátiles y otras fuentes, existe la oportunidad de utilizar algoritmos analíticos y de aprendizaje profundo para generar nuevas ideas sobre la naturaleza de la salud y la enfermedad. La portabilidad de datos, ayudada por el acceso móvil generalizado, las tecnologías habilitadas para *blockchain* y la inteligencia artificial, acerca a los súper consumidores a sus datos de salud y les permite elegir.

Estos factores también están redefiniendo cómo se crea el valor. En el entorno actual, el poder se está alejando de los titulares tradicionales de atención médica hacia los consumidores y los nuevos entrantes. Las organizaciones que facilitan la creación y el uso de ideas basadas en datos capturarán el nuevo valor creado por los modelos que se centran en ese lado de la demanda de atención.

Una de las áreas principales para la creación de nuevos valores se centrará en optimizar el intercambio de datos a través de la formación de plataformas de atención centradas en el consumidor que recopilan, combinan y sintetizan datos de una variedad de fuentes para ayudar a controlar y prevenir mejor las enfermedades. Los algoritmos serán la columna vertebral de estas nuevas plataformas, permitiendo la combinación de conocimientos científicos, conductuales, económicos y financieros. Estos algoritmos podrán proporcionar información personalizada y procesable que afecte los resultados de salud en tiempo real.

Inicialmente, estas plataformas ayudarán a los consumidores a controlar afecciones crónicas como el asma o la diabetes. A medida que se acelera el ritmo del cambio y aumentan las expectativas del consumidor, las plataformas permitirán la prestación de atención proactiva y predictiva a través de sistemas inteligentes y ágiles. No se tratará solo de controlar la enfermedad; en el futuro, estas plataformas ayudarán a las personas a maximizar la salud a lo largo de su vida.

Las empresas de todas las industrias pueden desempeñar un papel en la formación de estas plataformas de atención de alto contacto. De hecho, para tener éxito, los titulares de servicios de salud (empresas de ciencias de la vida, pagadores y proveedores) deben asociarse con empresas de tecnología y nuevos participantes para aprovechar al máximo las tecnologías habilitantes, como dispositivos portátiles más pequeños y potentes, inteligencia artificial (AI) y procesos de automatización robótica (Pamela Spence, 2018).

Si pensamos entonces cómo pueden capturar valor en el futuro las compañías de atención médica, tendríamos que considerar que la entrega de valor futuro (FV), estará impulsada por la innovación (I) que se centre en los resultados con un alto grado de personalización. Esto no es sólo importante para los pacientes, sino para médicos, pagadores de la salud y hacedores de políticas sanitarias, dado que se espera que dichos resultados sean más participativos, precisos, proactivos y predictivos. La innovación se retroalimenta al desbloquear el poder de los datos (D). Los datos conectan, combinan y comparten información a socios tradicionales y no tradicionales, permitiendo a su vez el acceso a distintas

plataformas para el cuidado de la salud. Esto se resume en la figura 13, a modo de una ecuación para la entrega de valor futuro.



Figura 13. Ecuación para entrega de valor futuro. Adaptada de (EY, 2020).

10. Cambios dinámicos, el futuro que viene: preparación de los gobiernos para la introducción de nuevas tecnologías e Inteligencia Artificial (AI)

Se pronostica que las tecnologías de inteligencia artificial agregarán USD 15 billones a la economía global para 2030. De acuerdo con los resultados del índice reportado en (Stirling, 2019) y como podría esperarse, los gobiernos de los países del Norte están mejor posicionados para aprovechar estas ganancias que los países del sur. Hay un riesgo, por lo tanto, que los países del sur queden atrás en la denominada cuarta revolución industrial. No solo no cosecharán los beneficios potenciales de la AI, sino que también existe el peligro de que la implementación desigual amplíe aún más las desigualdades mundiales.

La AI tiene el poder de transformar la forma en que los gobiernos de todo el mundo prestan servicios públicos. A su vez, esto podría mejorar enormemente las experiencias de los ciudadanos. Los gobiernos ya están implementando AI en sus operaciones y prestación de servicios, para mejorar la eficiencia, ahorrar tiempo, dinero y ofrecer servicios públicos de mejor calidad.

En el reporte de *AI readiness report*, publicado por Oxford Insights en 2019 se calificó a los gobiernos de 194 países y territorios de acuerdo con su preparación para usar AI en la prestación de servicios. El puntaje general se compone de 11 métricas de entrada, agrupadas en cuatro grupos de alto nivel: gobernanza, infraestructura y datos, habilidades y educación, y servicios públicos y gubernamentales. Los datos se derivan de una variedad de recursos, que van desde una investigación sobre estrategias de inteligencia artificial, bases de datos como el número de nuevas empresas registradas de inteligencia artificial en *Crunchbase*¹, hasta índices como el Índice de Desarrollo de Administración Electrónica de las Naciones Unidas (*UN eGovernment Development Index*). Como era de esperar, las clasificaciones más altas del índice de preparación para la AI del gobierno del año 2019 están dominadas por países con economías fuertes, buenos gobiernos y sectores privados innovadores. Como puede verse en la tabla 5, Singapur ocupa el primer lugar en preparación para la AI, con el resto de los 20 principales dominados por los gobiernos de Europa occidental, así como Canadá, Australia, Nueva Zelanda y otras cuatro economías asiáticas. No hay países latinoamericanos o africanos en el top 20.

1.<https://www.crunchbase.com/>

Rank	Country	Score
1	Singapore	9.186
2	United Kingdom	9.069
3	Germany	8.810
4	United States of America	8.804
5	Finland	8.772
6	Sweden	8.674
6	Canada	8.674
8	France	8.608
9	Denmark	8.601
10	Japan	8.582
11	Australia	8.126
12	Norway	8.079
13	New Zealand	7.876
14	Netherlands	7.659
15	Italy	7.533
16	Austria	7.527
17	India	7.515
18	Switzerland	7.461
19	United Arab Emirates	7.445
20	China	7.370

Tabla 5. Ranking mundial de preparación de gobiernos para AI. Años 2018/2019. (Stirling, 2019).

Un resultado sorprendente es la posición relativamente baja de China, que se posiciona en el número 20, a pesar de que los gobiernos centrales y locales ya están implementando AI en la prestación de servicios públicos. La región con mejor desempeño, en promedio, es América del Norte, mientras que las regiones con peor desempeño son África y Asia-Pacífico. El índice resalta la desigualdad actual en la preparación de la AI entre los gobiernos globales, con los países de ingresos más altos previsiblemente mejor en la clasificación que los países de ingresos medios y bajos. Dado que estamos a punto de ver una implementación generalizada de inteligencia artificial en varios sectores, incluidos los servicios públicos, este es un recordatorio oportuno de la desigualdad actual en el acceso a la inteligencia artificial.

Teniendo en cuenta las disparidades destacadas en el informe de (Stirling, 2019), los responsables políticos deberán actuar para garantizar que las desigualdades mundiales no se vean incluso más arraigadas o exacerbadas por la AI. Las tecnologías emergentes ofrecen una oportunidad única para mejorar los gobiernos del futuro y la experiencia de gobierno de los ciudadanos. A medida

que entramos en la era de la automatización, los gobiernos deben asegurarse estar listos para capitalizar el poder potencial de la AI.

a. Análisis Regionales – Latinoamérica.

El auge de la inteligencia artificial plantea varias promesas y riesgos para los gobiernos y sociedades latinoamericanas. Como en otras regiones, las tecnologías de inteligencia artificial podrían ayudar a mejorar la efectividad del gobierno, mejorar la transparencia y revolucionar la economía. Sin embargo, esto podría tener el costo de importantes consecuencias sociales, considerando la desigualdad estructural y el déficit democrático en la región. América Latina enfrenta tres desafíos clave para aprovechar el uso de la AI para el bien común: políticas, capacidad y recursos adecuados.

Hasta la fecha, solo dos países latinoamericanos (México y Uruguay) han desarrollado, o están desarrollando, políticas y estrategias de AI. Estos son hitos importantes para estructurar el uso de AI en el sector público, así como para indicar al sector privado hacia dónde deben dirigirse las inversiones. Como región, América Latina no tiene una estrategia o enfoque coherente para la AI. Hasta cierto punto, esta situación no es inusual y sigue un camino similar al que se ha visto en otros campos relacionados, como los datos abiertos y el gobierno digital. Por lo general, algunos gobiernos toman la delantera en términos de formulación de políticas y establecimiento de agenda, y luego otros países de la región siguen su ejemplo.

La capacidad también es un desafío para los países latinoamericanos, y en particular para sus gobiernos. Hasta la fecha, les ha sido difícil identificar socios técnicos, de conocimiento y socios locales para desarrollar proyectos de AI. Si bien hay algunas empresas académicas y empresas sociales que trabajan en el campo, es poco probable que estén familiarizados con el contexto único y los desafíos del sector público. Además, existe un desafío (similar a otras partes del mundo) en términos de ayudar a los ciudadanos a comprender cómo funcionan los algoritmos de datos y la inteligencia artificial, a fin de proteger sus propios derechos. Esto es particularmente importante si las tecnologías de AI van a escalar y aplicarse en los servicios sociales, la administración tributaria y la justicia, donde el tema del "debido proceso algorítmico" es más acuciante.

Algunos gobiernos de la región latinoamericana obtienen puntajes muy por debajo del promedio mundial de preparación para la AI, lo que lleva a la pregunta de qué tipo de estrategias podrían funcionar para ayudarlos a estar mejor preparados para la revolución de la AI. A diferencia de los líderes mundiales en el campo, como Canadá, los Estados Unidos o el Reino Unido, los países de América Latina y el Caribe aún no han conectado sus recursos académicos con capital público y privado para permitir el establecimiento de centros de AI. Los centros de inteligencia artificial podrían ayudar a fomentar gran parte de la innovación y la creación de redes necesarias para abordar problemas sociales y económicos a través de nuevas aplicaciones de estas tecnologías. El camino por seguir sigue siendo incierto. Las áreas para explorar incluyen cómo estructurar mejores políticas de AI, probar y examinar soluciones relevantes de AI, así como construir una red de profesionales para permitir el conocimiento relevante y oportuno en esta área. A corto plazo, la región necesita más inversión adaptada al contexto latinoamericano, y el marco ético y político adecuado para iniciar un ciclo de desarrollo de AI inclusivo.

CAPÍTULO III: Relevamiento de datos y análisis de la información.

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos luego del trabajo de campo. La modalidad del presente trabajo fue una investigación exploratoria a través de la recopilación de datos secundarios y diferentes estudios sobre el área específica para reunir información sobre la temática. Se presenta una propuesta acerca de cómo podría ser el futuro de los ensayos clínicos tomando en cuenta la revisión bibliográfica consultada, así como también la propia experiencia personal y laboral obtenida en esta área de la industria farmacéutica.

11. Futuro desde la perspectiva de la investigación clínica

a. evaluación del impacto de las tendencias en investigación clínica

En la tabla 6 a continuación, se realizó una compilación y entrecruzamiento de distintas fuentes para evaluar en forma general los distintos impulsores del cambio que podrían afectar los ensayos clínicos teniendo en consideración las distintas etapas principales del proceso:

- Diseño de los ensayos clínicos
- *Start-up* de los ensayos clínicos
- Conducción de los ensayos clínicos
- Cierre de los ensayos clínicos

Y se distinguen 4 grandes bloques de impulsores principales, siendo éstos:

- análisis de datos (*data analytics*),
- aplicaciones móviles o dispositivos interconectados,
- tecnologías cognitivas y
- automatización

Se puede observar en la tabla 6 entonces, los ejemplos prácticos de aplicabilidad de estos impulsores en las distintas etapas del proceso de un ensayo clínico.

	Diseño de los ensayos clínicos	Start-up de los ensayos clínicos	Conducción de los ensayos clínicos	Cierre de los ensayos clínicos
Data Analytics	<p>Evaluación de factibilidad del diseño de protocolos usando historias clínicas electrónicas y otras bases de datos</p> <p>Diseño de ramas de control sintéticas: comparación de datos de estudios completos y on-going.</p> <p>Proporcionen viabilidad para nuevos diseños de ensayos: pragmáticos y adaptativos.</p>	<p>Mejoras en los tiempos de selección de centros e investigadores y reclutamiento de pacientes.</p>	<p>Monitoreo en tiempo real para evaluar performance de los centros (reclutamiento, dropouts, etc.)</p>	<p>Proporcionar evidencia para expansión de etiquetas o examinar el uso de drogas off-label</p>
Aplicaciones móviles / wearables / biosensores / dispositivos conectados		<p>Toma de consentimiento informado electrónico (eConsent): simplificación y aceleración del proceso de toma de consentimiento informado.</p> <p>Aplicaciones basadas en la nube que aceleren los tiempos de reclutamiento y permitan poblaciones más diversas.</p>	<p>Recolección de datos de eficacia, seguridad y endpoints de progresión de la enfermedad. Recolección de insights e indicadores de calidad de vida de los pacientes (cuestionarios digitales)</p> <p>Alertas en smartphones y recordatorios para aumentar adherencia y mejorar la seguridad del paciente</p> <p>Visitas virtuales que mejoren la experiencia del paciente</p>	
Tecnologías cognitivas	<p>AI para analizar e interpretar datos no estructurados de estudios previos y literatura científica</p> <p>Generación de nuevas hipótesis provenientes de bases de datos de mundo real (RWD)</p>	<p>Extraer registros médicos o de laboratorio electrónicos, para emparejar paciente con ensayos.</p> <p>Aceleración del reclutamiento al guiar la identificación de pacientes</p> <p>Análisis predictivo para seleccionar centros con más posibilidades de reclutar, acortando tiempo de estudios clínicos</p>	<p>AI para confirmar la ingestión de medicinas, identificar visitas perdidas y disparar alertas de no-adherencia</p>	<p>Procesamiento de lenguaje natural para escribir partes de informes de estudios clínicos</p>
Automatización		<p>Automatización del flujo de trabajo para redactar contratos y acuerdos de confidencialidad</p>	<p>Grabación electrónica e integración de todos los resultados, observaciones u otras actividades del ensayo</p>	<p>Machine learning para limpieza de datos</p>

Tabla 6. Impulsores del cambio en ensayos clínicos.

Luego se profundizarán los conceptos desde el punto de vista de los impulsores (tecnologías móviles, analítica predictiva, etc.) y se finalizará con la evaluación desde la mirada con un enfoque temporal de aplicabilidad en distintos horizontes.

b. Evaluación del impacto de las tendencias en investigación clínica desde el punto de vista de los impulsores del cambio.

A continuación, se evaluará cómo distintos impulsores del cambio, que se detallan a continuación, afectarían los ensayos clínicos realizados en distintas áreas terapéuticas.

i. Aplicación de Salud Digital / Tecnologías móviles

Las tecnologías de salud digital, incluida las aplicaciones de salud móvil (*mHealth*), sensores portátiles, telemedicina y otras herramientas de software, están encontrando nuevos usos en el desarrollo clínico. Los sensores se pueden usar para grabar directamente mediciones biométricas de salud en un entorno de mundo real en tiempo real, mientras que las aplicaciones y otros dispositivos pueden rastrear resultados informados por el paciente (PRO) o experiencias medidas por el paciente, que se pueden compartir con los médicos.

Los "biomarcadores digitales" de salud que se correlacionan con la severidad de una enfermedad, se están construyendo sobre la base de monitores de actividad (por ejemplo, Fitbit – Apple Watch) y otros biosensores que utilizan algoritmos y ofrecen posibilidades para el monitoreo de enfermedades. La telemedicina, mediante el uso del teléfono y video, permite realizar evaluaciones clínicas como visitas virtuales de pacientes de forma remota y permite la confirmación visual del estado del paciente. Finalmente, en su forma más básica, el uso de herramientas digitales para enviar mensajes recordatorios a los pacientes puede ayudar a mantener el compromiso y alentar comportamientos específicos de los pacientes, tales como la adherencia a las medicinas y tratamientos.

ii. El poder de los datos continuos de pacientes

Las personas ahora usan tecnología portátil en su vida diaria para realizar un seguimiento del ejercicio, la frecuencia cardíaca, patrones de sueño y mucho más. En el mundo médico, los datos de salud de un individuo ahora pueden ser

recopilados con su consentimiento de manera más fácil, pasiva y "limpia" que nunca. Los sensores incorporados en la ropa, los teléfonos y los dispositivos domésticos pueden recopilar datos de pacientes, sin esfuerzo y continuamente, las 24 horas del día. Se pueden colocar sensores pasivos pequeños, inalámbricos, autoalimentados en partes específicas del cuerpo humano para aumentar la calidad de los datos capturados de una manera cómoda para el usuario. Los tatuajes digitales temporales, por ejemplo, son similares a una nueva generación de parches de piel, con capacidades que incluyen medición de electrocardiogramas (ECG), detección de caídas e incluso liberación de medicamentos.

Este enfoque puede proporcionar ensayos con una visión holística en tiempo real de la salud de un paciente al capturar su *exposoma*, que es una medida de todas las exposiciones de un individuo a lo largo de su vida y cómo éstas se relacionan con la salud de una persona. También puede proporcionar con mayor precisión el impacto potencial del entorno de un paciente en su tratamiento. En una población de pacientes amplia, esto proporciona a las empresas una mejor comprensión de las discrepancias en las respuestas al tratamiento. Por ejemplo, pacientes con antecedentes médicos similares podrían responder de manera diferente a un tratamiento debido a los diferentes niveles de contaminación del aire en sus ciudades de origen.

iii. Uso de tecnologías de realidad extendida (XR)

Las tecnologías inmersivas ya se están utilizando como un sistema de distracción del dolor controlado con capacidades terapéuticas directas. La realidad virtual aplicada a pacientes utiliza una plataforma de realidad virtual para tratar el dolor crónico, agudo y otras experiencias de dolor y ansiedad. Se espera que las tecnologías de realidad extendida (XR) se conviertan en prevalentes en ensayos de esta manera. También pueden facilitar operaciones diarias, mejorar el cumplimiento y ayudar a lograr mejores resultados totales. Un área particular de interés es la adherencia y retención del paciente. La no adherencia es un problema importante en los ensayos clínicos, ya que el 40% de los pacientes se vuelven no adherentes a productos médicos en investigación después de 150 días. Si la tecnología XR puede tener un impacto en esta área, su despliegue crecerá significativamente (Burke, 2019).

iv. Fuentes de datos y evidencia del mundo real (Real World Data, RWD – Real world Evidence, RWE)

En los últimos cinco años, a medida que la *big data* en entornos de sistemas de salud de mundo real se ha vuelto más prevalente y robusta, ha llevado a un incremento en el uso de evidencia de mundo real (RWE) en la industria de la salud. Varias fuentes de datos incluidos los registros de salud electrónicos, datos de reclamos médicos, y registros de enfermedades se pueden utilizar para comprender mejor cómo cohortes de pacientes responden a medicamentos fuera del entorno controlado de un ensayo clínico, cómo los *outcomes* de los medicamentos pueden variar en diversas poblaciones, o comprender más sobre el curso natural o la heterogeneidad de una enfermedad. Los datos de reclamos o las bases de datos de ensayos clínicos pueden ser aprovechados incluso aún más para comprender los detalles sobre la atención brindada en centros clínicos, los médicos y el tratamiento de sus poblaciones para determinar iniciativas de valor, incluidos los ensayos clínicos.

Los RWD son invaluable para demostrar el efecto de un producto de investigación en un entorno de mundo real, el cual puede diferir de los resultados encontrados en un ensayo clínico, y este tipo de datos puede impulsar el diseño de protocolos y especialmente afectar los ensayos de Fase III de distintas áreas terapéuticas. Por ejemplo, el análisis de RWE puede sugerir la necesidad de aumentar o disminuir los números de pacientes, ajustar los criterios de inclusión / exclusión para seleccionar la población correcta, o identificar *endpoints* para enfermedades raras. RWD también se puede usar para eliminar el sesgo de selección de los ensayos clínicos y representar más precisamente la heterogeneidad de las poblaciones dentro de una enfermedad.

Examinar el uso de drogas *off-label* en RWD, o identificar la heterogeneidad entre la población que los usa, puede ayudar a guiar hipótesis sobre otras áreas donde un fármaco o nuevas formulaciones pueden ser eficaces o seguros. Puede ser especialmente útil responder a tales preguntas clínicas importantes y confirmar una hipótesis, especialmente en casos donde ejecutar un ensayo aleatorizado estándar no es posible debido a plazos prohibitivos u otros factores.

v. *Uso de Analítica predictiva e Inteligencia artificial (AI).*

La Inteligencia artificial (AI), *machine learning* y otras las tecnologías predictivas se pueden usar para obtener valor a partir de *big data* en el cuidado de la salud y derivar evidencia basada en *insights* para ayudar a guiar la toma de decisiones. La AI aprovecha una variedad de fuentes de datos de salud sobre fármacos candidatos, poblaciones con enfermedades, centros clínicos o grupos de pacientes o médicos, y puede ayudar a construir modelos para identificar características deseables en un conjunto, identificar cambios que se pueden hacer para optimizar acciones, generar nuevas hipótesis, predecir resultados e informar las mejores decisiones.

Combinados con RWD, los *insights* de analítica predictiva y la AI ayudarán a dar forma al diseño de protocolos de ensayos clínicos y a aumentar la calidad y eficiencia de los estudios. La analítica predictiva y la AI probablemente serán más valiosas en ensayos de Fase II y III.

Una de las aplicaciones claves de la analítica predictiva y la AI será generar nuevas hipótesis clínicas provenientes de bases de datos RWD (por ej., historias clínicas electrónicas) que puedan ser verificarlas posteriormente a través de ensayos clínicos prospectivos. Esto es probable que cambie el enfoque de los ensayos y que estos nuevos estudios puedan tener mayores tasas de éxito, basados en la mayor evidencia en comparación con los ensayos clínicos tradicionales. En forma similar, cuando se aplica la AI en la fase de descubrimiento, ésta puede fortalecer modelos computacionales que predicen conexiones entre la estructura del fármaco y actividad / eficacia / seguridad que mejoren las tasas de éxito de la investigación.

El análisis predictivo puede respaldar el reclutamiento de los ensayos al identificar mejor a los pacientes preparados para el protocolo dentro de RWD o en registros de datos designados para tal fin o al identificar pacientes que consideran la inscripción a ensayos clínicos y se inscriben voluntariamente.

Dado que la mayoría de las enfermedades tienen algún grado de heterogeneidad, el análisis predictivo y las AI identificarán subgrupos dentro de muchos estados de las enfermedades comunes para permitir la orientación y precisión de las terapias (es decir, medicina de precisión) y aumentar las tasas de éxito. Esto

permitirá que los estudios se realicen o incluyan subgrupos de pacientes predefinidos, como pacientes con marcadores genéticos que se han demostrado que aumentan el riesgo de desarrollo de tumor. Es probable que esta tendencia afecte todas las fases, incluso a los primeros ensayos de Fase I, los cuales podrán adaptar la dosificación más eficazmente a las subpoblaciones de pacientes y a las fases más tardías que podrán contemplar el reclutamiento de sujetos específicos con más probabilidades de ver luego un efecto.

Esta tendencia ya se está evaluando en el espacio neurológico, como en casos de accidente cerebrovascular agudo, donde la AI puede evaluar la gravedad de la enfermedad en función de las imágenes y puede ayudar a determinar qué intervención será mejor para un determinado tratamiento del paciente. En oncología, la AI y *machine learning* (ML) eventualmente vincularán a los pacientes con una terapia específica que se base en una mutación genómica específica, una alteración o translocación genética.

c. Enfoque temporal del futuro de los estudios clínicos

En la siguiente figura 14, se presenta el enfoque temporal de la adopción de tecnologías digitales en investigación clínica.

Algunas tecnologías ya han sido incorporadas en la actualidad, dado que están listas para una adopción inmediata por parte de los usuarios, son fácilmente integrables a procesos existentes y se encuentran en un estado de madurez avanzada. Esta categoría incluye las tecnologías que evalúan el diseño de protocolos y los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, la obtención de consentimiento informado electrónico, el monitoreo de datos de registros clínicos basados en el riesgo, o los puntos finales informados por los mismos pacientes a través de dispositivos móviles. Se espera que estas tecnologías sean usadas en muchos ensayos clínicos ahora, y en los próximos 2-3 años.

Otros, si bien aún no han sido totalmente adoptados, se espera tengan su oportunidad en un futuro más cercano (3 a 5 años) o que sean “los próximos en la fila”. Dentro de ese grupo se identifican la captura de datos automatizada, la automatización del flujo de trabajo, los ensayos clínicos parcialmente virtuales y la posibilidad de incluir biomarcadores digitales como puntos finales secundarios. Los *early adopters* y los *fast followers* actualmente están probando estas

tecnologías en ensayos fase 2 y es probable que pasen gradualmente a usarlas en ensayos en etapas más avanzadas. Por ello es posible que se empiecen a ver estas tecnologías implementadas en forma más masiva dentro de 3 a 5 años.

Ya en un horizonte más lejano, pensando en plazos de 5 a 10 años y en tecnologías de avanzada, se puede pensar en ensayos completamente virtuales, con ramas de control de tratamiento sintéticas, con el uso de las herramientas de AI para analizar e interpretar datos no estructurados, entre otras cosas.



Figura 14. Plazos esperados para la adopción de tecnologías digitales mejoradas por AI. Adaptado de (Karen Taylor, 2020)

En línea con lo anteriormente expuesto, muchos factores indican que habrá un incremento significativo en la eficiencia y efectividad en el futuro cercano de los ensayos clínicos gracias a la aparición de tecnologías mejoradas y al acceso a los datos clínicos en tiempo real. Esto también podría aumentar la capacidad de la industria para innovar, y por lo tanto será necesario que la industria se adapte al contexto que la rodea.

d. El cambio de ensayos adaptativos a ensayos flexibles.

Los ensayos de vanguardia aprenden a medida que avanzan y permiten procesos y actualizaciones operativas de forma iterativa, siguiendo una metodología adaptativa preestablecida en el diseño de los ensayos. Algunas de las actualizaciones incluyen:

- Actualizaciones de la muestra (se pueden reclutar pacientes adicionales para asegurar que no se pierda el poder estadístico);
- Una reasignación de pacientes (los métodos de asignación se adaptan de manera que los pacientes son asignados a tratamientos preferibles); y
- Se pueden agregar nuevos tratamientos al proceso.

Los ensayos adaptativos están bien establecidos por tener el potencial de mejorar las tasas de éxito de los ensayos y reducir significativamente el tiempo y los costos de los recursos. Actualmente, los ensayos adaptativos están en uso en pequeños grupos de investigación y hasta la fecha ha habido poca orientación para su diseño e implementación. El diseño flexible de los ensayos clínicos disminuye por lo tanto el tiempo total del ciclo al acelerar procesos de decisión y permitir más puntos de análisis relevantes en el tiempo. Además, deberían minimizar la exposición de los pacientes a los efectos secundarios. Los estudios muestran que el 29% de todos los pacientes abandonan después de consentir en los ensayos debido a sus temores sobre los efectos secundarios. Los ensayos totalmente flexibles ayudarán a aliviar esto y a mejorar la retención del paciente.

12. Sistemas de apoyo más conectados: migración a la centricidad en el paciente

Participar en un ensayo clínico puede parecer para los pacientes una experiencia de aislamiento. Al conectar adecuadamente a los pacientes e investigadores entre sí, debería haber una comunicación más significativa a través del proceso. Esto desarrollará mayor confianza y transparencia durante todo el ensayo, que debería mejorar el compromiso y la retención del paciente.

El uso frecuente de las plataformas de redes sociales, con más de 2 mil millones de usuarios solo en Facebook, brindan una gran oportunidad para que las compañías farmacéuticas admitan este tipo de conexiones.

Aunque actualmente no está permitido dentro de la industria (ya que éticamente una compañía farmacéutica no puede contactar directamente a un paciente de ensayo clínico), las posibilidades que presentan las redes sociales son interesantes y algo a lo que las compañías farmacéuticas están comenzando a llegar a medida que aumentan la centricidad en el paciente.

A medida que avanza un ensayo, los pacientes necesitan, exigen y obtienen acceso a más información contextual. La privacidad es claramente un desafío con compromiso directo entre la farmacéutica y los pacientes. Pero la industria reconoce que existe una gran necesidad de involucrarse en apoyo a los pacientes y los dueños claves de este mercado podrían ser compañías de terceros. Al facilitar esta comunidad, las empresas podrían aumentar el valor y la reputación de su marca entre investigadores y grupos de pacientes.

13. Ensayos clínicos virtuales: de lo virtual a la realidad

En un futuro no muy lejano, los ensayos clínicos completamente virtuales podrían convertirse en estándar. Los médicos, pacientes y sus familias serán dirigidos a ensayos disponibles, verificados para determinar su elegibilidad y totalmente informados y abordados utilizando agentes digitales inteligentes. Los repositorios de datos descentralizados administrarán los datos, en gran medida en respuesta a estándares elevados y conciencia sobre seguridad y propiedad, lo que mejorará la gestión general de los datos clínicos. En este escenario, los pacientes poseerán activamente sus datos y podrán proporcionarlos a los investigadores y clínicas para promover la agenda de investigación, en sus términos.

14. Una aproximación inteligente al ingreso a los ensayos

Para que esto funcione, todas las partes (por ejemplo, patrocinadores, organizaciones de investigación clínica y hospitales) necesitarán estar utilizando sistemas de gestión sin papel. Estos apoyan la recopilación precisa de información de ensayos, criterios de inclusión / exclusión y recopilación los datos de historia clínica electrónica del paciente. Para que dicho sistema se aplique en todos los ensayos clínicos conocidos, todos los datos administrativos deben ser recolectados y representados de manera consistente, en forma estandarizada y unificada.

En tanto la inteligencia artificial y el *machine learning* maduren, los agentes digitales podrán conducir tareas cognitivas complejas, como determinar la elegibilidad de los pacientes para un ensayo en el contexto de varios requisitos y el estado de salud individual de cada paciente. Al facilitar un descubrimiento de prueba rápido y eficiente, estos agentes digitales deberían poder reclutar pacientes de forma rápida y sencilla. Desde la perspectiva del paciente, la incorporación inteligente al ensayo proporcionaría una experiencia más completa ya que los guiaría directamente al ensayo adecuado y a materiales educativos. Sin embargo, la eficiencia del sistema puede tener un efecto nocivo sobre la confianza del paciente en el sistema, considerando las responsabilidades sociales y éticas relacionadas con dicho sistema.

El movimiento hacia la tecnología introduce sesgos inherentes y riesgo debido al enfoque específico en una población. Países de bajos y medianos ingresos o factores relacionados con la clase social, podrían generar sesgos en estos sistemas, ya que para tener acceso los pacientes probablemente necesiten banda ancha o acceso a historia clínica electrónica. Incluso eso puede sesgar de manera injusta el grupo elegible hacia un grupo demográfico específico.

15. Gestión de datos sin interrupciones

Para procesar eficientemente un flujo grande y continuo de datos del paciente, las organizaciones de ensayos clínicos necesitarán un sistema igualmente rápido para limpiar, agregar, codificar, almacenar y administrar. Las mejoras adicionales en la tecnología harán que este proceso sea rápido, sin interrupciones y dinámico.

La captura de datos electrónica mejorada debería reducir el impacto de errores humanos en la recopilación de datos y permitir sin problemas la integración instantánea con diversas bases de datos.

La madurez y el ritmo de los desarrollos en inteligencia artificial también permitirá la captura y el procesamiento de datos en tiempo real para agentes autónomos y dispositivos conectados. La gestión transparente de datos debería reducir la cantidad de tiempo y esfuerzo manual que se destina a los procesos de manejo de datos clínicos. Esta podría ser una de las mejoras más valiosas en el proceso de ensayos clínicos.

Pivotar los datos directamente desde la fuente y fusionar datos integrados con sistemas de AI reduciría la carga general de la gestión de los datos clínicos a través de la generación de consultas, y la reducción de consultas innecesarias y de bajo impacto. Esto les daría a los investigadores más tiempo para concentrarse en tareas clínicas de mayor valor. El contexto de estos datos también permitiría a los investigadores hacer observaciones sobre el comportamiento de salud de los pacientes, así como permitir a las compañías considerar el efecto de factores terapéuticos y del estilo de vida sobre los resultados del tratamiento.

16. Ensayos clínicos en el hogar

Las visitas frecuentes a las clínicas serán dentro de poco algo del pasado para algunos participantes de ensayos clínicos. Las visitas se pueden realizar en el momento y el lugar más conveniente para el paciente, debido a la conectividad de dispositivos, los avances en la entrega a domicilio y las mejoras en la comunicación virtual. Los dispositivos conectados centrados en el paciente serán clave aquí. Dispositivos conectados (por ej. *wearables*, nanotecnología, XR, asistentes virtuales, bots y más) pueden usarse para capturar mediciones de manera precisa y eficiente durante citas virtuales. La adopción y el uso generalizado de la comunicación virtual ya está facilitando interacciones remotas entre los médicos y sus pacientes. Tecnologías mejoradas de entrega a domicilio, como avances en la cadena de frío, impresión 3D para dispositivos médicos y medicamentos, y el uso de drones de entrega permitirá la distribución directa de materiales de ensayos al paciente que de otra manera se hubieran tenido que entregar durante las visitas clínicas tradicionales.

El cambio de visitas en clínica a visitas en los hogares de los pacientes debería aumentar la adherencia y minimizar el abandono, en parte gracias al hecho de que los pacientes ya no tendrán que viajar con frecuencia para participar en clínicas. Los ensayos en casa también deberían proporcionar ahorros financieros para compañías farmacéuticas, ya que cuesta mucho dinero configurar y administrar cada sitio de prueba externo. La desventaja potencial es que con interacciones que tienen lugar cada vez más a través de la tecnología existe un mayor riesgo de despersonalización. La tecnología no puede reemplazar completamente la interacción humana, el apoyo, la confianza y la atención

brindada al visitar el consultorio de un médico. Las conexiones humanas se vuelven tan importantes a medida que nos volvemos cada vez más dependientes de la tecnología, y desarrollos como los ensayos en hogares de pacientes necesitarán tener esto en consideración.

17. Horizonte aún más lejano: llegando al futuro

¿Qué pasaría si los ensayos clínicos pudieran realizarse sin riesgo alguno para los pacientes? La investigación apunta hacia un futuro en el que los algoritmos modelarán el viaje de un paciente a través de ensayos para predecir resultados clínicos. Dentro de las ideas de largo alcance se destacan:

a. Un estándar de datos que los gobierne a todos

La estandarización de toda la recopilación y gestión de datos es un punto de dolor bien conocido para cualquier persona que use datos de salud o clínicos en múltiples sistemas. Hasta la fecha, la esperanza es que la regulación global proporcione un estándar único, con organismos de normalización todos trabajando juntos para abordar esta área de oportunidad. Una base de datos global, estandarizada y segura de este tipo tiene un potencial desconocido para nuevos descubrimientos de investigación. Sin embargo, hasta la fecha, el desafío de crear datos confiables e inmutables accesibles a todas las partes es esencial para que funcione la estandarización global. Las regulaciones enfocadas en la consistencia de todas las plataformas de AI utilizadas en la gestión de datos serán cruciales para permitir estandarizaciones ubicuas.

Una declaración universal como esta eliminaría el dolor actual en la agrupación de los sets de datos de ensayos clínicos para los análisis secundarios y/o los metaanálisis de ensayos. Eso también permitiría la creación de un único reservorio de datos de ensayos clínicos global.

b. Un ensayo clínico global

Si imaginamos un mundo en el que las aplicaciones regulatorias para nuevos medicamentos sean aprobadas por un único regulador universal estándar y un conjunto de estándares éticos internacionalmente aceptados, podemos suponer que los datos globales permitirían resultados de ensayos clínicos aplicables a nivel mundial.

- Esto permitiría la participación global en un ensayo sin necesidad de basarse en soluciones tradicionales de recopilación electrónica de datos.
- Para que un ensayo clínico global sea efectivo, necesitaría ser respaldado por una declaración universal de estándares de datos y datos que sean verídicos y confiables.
- Para que los resultados de los ensayos sean aceptados universalmente, la muestra del paciente debe ser generalizable a poblaciones globales de pacientes de interés.
- Los ensayos realizados en los hogares y la incorporación inteligente al ensayo ayudarían significativamente ya que eliminan las barreras geográficas y proporcionarían acceso a un grupo global de pacientes.

c. Ensayos personalizados

La medicina personalizada (o de precisión) es una de las principales prioridades de la investigación, la revista *Nature* ha publicado varios *papers* importantes sobre el tema sólo en 2018.

Los avances en la precisión del modelado predictivo de datos de salud se espera que impulsen el uso extensivo de la medicina personalizada en el futuro. El acceso a gran cantidad de información específica del paciente proporcionará en profundidad conocimiento preciso de la historia y el entorno de este permitiendo modificaciones individualizadas a los tratamientos basados en información de modelos predictivos.

Se necesitan grandes cantidades de datos precisos para entrenar a estos modelos predictivos. Para que el proceso sea eficiente y para proporcionar resultados útiles, los datos médicos de los pacientes deben representarse utilizando formatos estándar. Suponiendo que estos apoyos estén en su lugar, los métodos de *deep learning* y los avances en el modelado predictivo estarán en condiciones de hacer uso de enormes bases de datos para derivar ideas y generar predicciones para individuos que participan en ensayos. Los ensayos adaptados a cada paciente individual deben minimizar e incluso evitar por completo, los efectos secundarios negativos y mejorar los resultados para cada paciente. También deben proporcionar información sobre variabilidad de

tratamientos en paciente específicos durante los ensayos, lo que podría conducir a tratamientos adicionales / investigaciones futuras de la condición.

d. Ensayos por algoritmos

Se podría reducir aún más el riesgo para los participantes de ensayos reemplazando el ensayo clínico tradicional con ensayos por algoritmos. En este escenario, los datos clínicos de una base de datos global, estandarizada y segura se utilizarán para estimar la evolución de pacientes simulados a través del ensayo y predecir con precisión los resultados.

Esto no es tan descabellado como parece. Las simulaciones son usadas actualmente en las primeras etapas del diseño de ensayos clínicos. Un ejemplo interesante es el uso de evidencia del mundo real en compañías como "ramas de control sintéticos". Más investigación y desarrollo en la teoría y aplicación de estas metodologías dará lugar a una mayor robustez y a métodos más avanzados de simulación para ensayos clínicos de datos.

Una disrupción en el proceso de ensayo clínico de esta naturaleza podría reducir drásticamente el tiempo promedio del ciclo de nueve años a meras horas. Esto último parece particularmente alcanzable en el contexto del rápido y continuo desarrollo de la computación cuántica. En este entorno, los costos del ensayo y el riesgo de los pacientes se desplomarán. Además, combinando ensayos por algoritmo con desarrollos en el descubrimiento de drogas, cada droga aprobada y fabricada tendrá esencialmente altas garantías de ser un medicamento efectivo y comercializable.

18. Desafíos en la implementación de nuevas tecnologías: La contracara de la innovación: la adopción de la AI en el sistema de salud será lenta y dificultosa.

La AI, incluido el *machine learning*, presenta oportunidades excitantes para transformar los espacios de salud y ciencias de la vida. Ofrece perspectivas tentadoras para una toma de decisiones clínicas más rápidas y precisas y para amplificar las capacidades de investigación y desarrollo. Sin embargo, quedan problemas abiertos en torno a la regulación y la relevancia clínica, lo que hace que tanto los desarrolladores de tecnología como los posibles inversores tengan

que lidiar con cómo superar las barreras actuales para la adopción, el cumplimiento y la implementación (Kuan, 2019).

a. Desarrollo de marcos regulatorios

En los últimos años, la FDA ha tomado medidas incrementales para actualizar su marco regulatorio para mantenerse al día con el mercado digital de la salud que avanza rápidamente. En el 2017 la FDA lanzó el *Digital Health Innovation Action Plan* para ofrecer claridad acerca del rol de la agencia en los avances de tecnologías de salud digital seguras y efectivas. La FDA ha estado también reclutando desarrolladores de *software as a medical device* (SaMD) en su programa piloto de precertificación de software de salud digital. El objetivo de este piloto es ayudar a la FDA a determinar las métricas claves y los indicadores de performance a la vez que identifiquen las formas de hacer los procesos de aprobación más fáciles para los desarrolladores y ayuden a avanzar en la innovación del cuidado de la salud. Más recientemente, la FDA lanzó en septiembre 2019 una serie de guías que describen cómo planea regular software que ayude a la toma de decisiones clínicas (CDS – *Clinical decision support*), incluido software que utilicen algoritmos basados en *machine learning*. La agencia planea poner el foco de la supervisión regulatoria en los softwares con funciones de riesgo mayor tales como aquellos usados en circunstancias críticas de salud. Un ejemplo de software de CDS sería el que identifique pacientes en riesgo de una potencial condición médica seria – como un evento cardiovascular postoperatorio, pero que no explique el porqué de esa situación (Kuan, 2019).

b. Lograr la aprobación de la FDA

Para tener en cuenta los cambios en los procesos de supervisión y aprobación de la FDA, los desarrolladores de software deberán pensar cuidadosamente cómo diseñar y desplegar sus productos de manera que estén bien posicionados para la aprobación posterior, especialmente si el software cae bajo dentro de la categoría de “riesgo mayor” de la agencia. Otro factor que tiene que ser considerado es el hecho de que las herramientas de AI o de diagnóstico, por naturaleza, continuarán evolucionando. Es razonable, por ejemplo, esperar que un producto de software se actualice y cambie con el tiempo (actualizaciones de seguridad, agregado de nuevas funcionalidades o características, actualización

de un algoritmo, etc.). Entonces, dado el hecho de que el producto ha cambiado técnicamente, la aprobación por la FDA puede ponerse en riesgo luego de cada nueva actualización o iteración. En este caso, planear adoptar un enfoque de aprobación de la FDA basado en la versión, podría ser lo mejor para el desarrollador. Con este enfoque, se crearía una nueva versión de software cada vez que el algoritmo de *machine learning* se entrena con un nuevo set de datos, con cada nueva versión sujeta a una aprobación independiente de la FDA. Aunque es engorroso, este problema evita las preocupaciones de la FDA sobre la aprobación de productos de software que cambian funcionalmente después de la aprobación inicial de la FDA. Esas consideraciones de desarrollo estratégico son cruciales a considerar para los proveedores de soluciones.

De forma similar, los inversores deben tener una clara comprensión de los planes de desarrollo de los productos de la compañía y un enfoque orientado a la aprobación continua de la FDA, ya que esto puede proporcionar una clara diferenciación sobre otros competidores en el mismo terreno. Los médicos tendrán dificultades para adoptar tecnologías que no hayan sido validadas por la FDA, por lo que los inversores deben asegurarse de que las empresas que están considerando apoyar tengan una hoja de ruta clara para el desarrollo de productos (Kuan, 2019).

c. La Inteligencia artificial es una caja negra

Además de la ambigüedad en la normativa actual, otro tema clave que plantea desafíos para la adopción de aplicaciones de AI en el entorno clínico es su naturaleza de caja negra y los problemas de confianza resultantes. Un gran desafío es el seguimiento: Si se produce un resultado negativo, ¿se podría rastrear y evaluar el proceso de toma de decisiones de la aplicación de AI? Por ejemplo, ¿pueden los usuarios identificar los datos de capacitación y/o el paradigma de *machine learning* (ML) que condujeron a la acción específica de la aplicación de AI? en otras palabras ¿se podría identificar la causa raíz en del resultado negativo en la tecnología de modo de poder prevenirlo en el futuro?

Desde la reclasificación del dato usado en el entrenamiento hasta el rediseño de los algoritmos de ML que "aprenden" de los datos del entrenamiento, el proceso de descubrimiento es complejo e incluso podría resultar en la eliminación de la

aplicación del mercado. Otra preocupación que surge acerca del aspecto de “caja negra” de los sistemas de AI, es que alguien ya sea en forma intencional o por error, podría cargar datos incorrectos en el sistema causando conclusiones erróneas (ej. diagnósticos equivocados, recomendaciones incorrectas de tratamiento). Afortunadamente, algoritmos diseñados para detectar inputs incorrectos podrían reducir, si no eliminar, este riesgo.

Un desafío mayor planteado por la naturaleza de “caja negra” de los sistemas de AI, es que los médicos son reacios a confiar, y por lo tanto adoptar, algo que no comprenden en su totalidad. Por ejemplo, hay ya un número de empresas de diagnóstico por imagen de AI con herramientas de software de AI aprobados por la FDA que pueden ayudar a los médicos a diagnosticar y a tratar condiciones como *strokes*, retinopatía diabética, hemorragias intracraneales y cáncer. Sin embargo, la adopción de esas herramientas de AI por los médicos ha sido baja. Una razón es que los organismos de certificación médica, tales como el *American College of Radiology* han recién empezado a lanzar casos de usos en los cuales se puedan aplicar herramientas de AI en forma confiable. También se espera que los pacientes tengan problemas de confianza en las herramientas basadas en tecnologías de AI. Ya que mientras que ellos pueden aceptar la realidad que ocurran errores humanos, tienen muy poca tolerancia al error de las máquinas.

Para ganar la confianza de los médicos, los desarrolladores de software de AI tendrían que demostrar claramente que cuando las soluciones se integran dentro del proceso de toma de decisión clínico, ellos ayudan al equipo médico a hacer un mejor trabajo. Las herramientas deben ser simples y fáciles de usar.

A nivel de la industria, se necesita que haya un esfuerzo más concertado para publicar casos formales de usos que avalen los beneficios de la AI. Los desarrolladores de software y los inversores deberían trabajar con asociaciones profesionales (colegios de especialistas, etc.) para publicar más casos y desarrollar marcos para estimular la adopción de la industria y ganar más credibilidad. (Kuan, 2019)

d. Obstáculos menores en ciencias

Mientras que la aplicación de la AI en el entorno de la atención clínica aún enfrenta varios desafíos, las barreras de adopción son más bajas en determinados casos de usos específicos de la ciencia. Por ejemplo, ML es una herramienta excepcional para emparejar pacientes con estudios clínicos y para el descubrimiento de drogas y terapias efectivas. Pero ya sea en las capacidades de las ciencias de la vida o en el entorno de la atención clínica, el hecho es que muchas partes interesadas pueden verse afectadas por la proliferación de la AI en la atención de la salud y las ciencias de la vida. Ciertamente existen obstáculos para la adopción más amplia de AI, desde incertidumbres regulatorias a la falta de confianza en los casos de usos validados. Pero las oportunidades que la tecnología presenta para cambiar el *standard of care*, mejorar eficiencias y ayudar a los médicos a tomar decisiones más informadas, hace que valga la pena hacer el esfuerzo para superar los obstáculos.

19. IoT en ensayos clínicos: desafíos, oportunidades y las características críticas que faltan para aprovechar plenamente la revolución digital ¿Qué es lo que está frenando la revolución digital?

a. Falta de compromiso del usuario a largo plazo

Los dispositivos inteligentes y la tecnología portátil administrada dentro de una plataforma de salud digital pueden aumentar significativamente la retención del paciente al involucrarse completamente con ellos durante todo el ensayo. Sin embargo, el hecho mismo de que la retención de pacientes se encuentre en un promedio de solo 50% después de 14 meses de estudio, muestra que el compromiso aún no existe.

b. Falta de validez y fiabilidad de los datos.

Los médicos y los científicos de datos deben aclarar la correlación de todos los datos capturados. La precisión y la exactitud de los datos capturados de los dispositivos inteligentes deben ser válidos para mostrar la fiabilidad de la medición. Cómo y cuándo se capturan estos datos de los participantes del ensayo es importante para determinar los resultados en el estudio clínico (Iqbal, 2017).

Una pregunta significativa que surge es si ¿son las empresas que están utilizando los datos de los pacientes las responsables de garantizar que se hayan realizado todas las pruebas disponibles en los datos de cada individuo? Y ¿son ellos posteriormente responsable de comunicar adecuadamente todos los resultados para el paciente, incluso si el uso original de esos datos no tenía ninguna relación? Se plantea una serie de consideraciones éticas que aún no han sido consideradas completamente (Burke, 2019).

La propiedad, la seguridad y la privacidad de los datos se encuentran entre los temas más frecuentes de tecnología de hoy. A medida que aumenta la complejidad en la recopilación de datos en la asistencia sanitaria, la importancia de estos temas y las sensibilidades en torno ellos se amplifican. La investigación sugiere que se podría superar la naturaleza fragmentada de los sistemas de salud y la falta de transparencia relacionada mediante la distribución de datos de ensayos clínicos entre todos los actores de un sistema.

El uso de un repositorio de datos descentralizado mejorará la seguridad de los datos, asegurará la propiedad y privacidad de datos adecuada, y mantendrá la veracidad de datos de ensayos clínicos. Esto a su vez establecerá una base sólida para la validación regulatoria *on-line* de resultados de ensayos clínicos.

La replicación de análisis del ensayo es importante para la regulación y las tecnologías blockchain podrían garantizar que el historial completo de un ensayo sea inmutable y rastreable. Los pacientes, los médicos, los dispositivos y los sistemas clínicos podrán leer datos hacia y desde la red mediante el uso de aplicaciones descentralizadas (DApps), que son ejecutadas por muchos usuarios en una red de *blockchain*.

c. Resistencia psicológica a la tecnología.

Si un proyecto de cambio que involucra nueva tecnología no se maneja cuidadosamente, el cambio resultante puede ser de tal magnitud que la organización no pueda hacerle frente. El futuro puede ser bastante abrumador para lo que tradicionalmente es una industria conservadora. Como salvaguarda natural, las partes interesadas tienden a resistir el cambio que puede percibirse como un gran salto, prefiriendo pequeños pasos donde la incertidumbre sobre el resultado sea mínima.

d. Incapacidad de salir de la etapa piloto.

Si bien hay abundantes ejemplos de pilotos exitosos, incluso con resultados prometedores, la mayoría de los ensayos clínicos han tardado en llegar a escala. Es por ello por lo que es importante construir para la escala y la sostenibilidad desde el principio priorizando la integración de contenido y servicios.

20. Los desafíos de gestionar IoT en salud digital

a. Correlación de datos con importancia clínica.

Los datos que se capturan desde dispositivos inteligentes deben mostrar consistencia y precisión para describir la importancia práctica de un tratamiento en un estudio clínico.

b. Datos aislados y falta de datos procesables.

Nuestros sistemas de salud no están ajustados para hacer frente a múltiples enfermedades porque no compartimos información en todo el sistema. Hay mucha información del sector público y privado, pero la mayoría se almacenan en un silo y no se utilizan. Ahora la pregunta es, ¿podemos, de manera confiable, liberar el poder de este gran dato?

c. Soluciones / dispositivos médicos versus comerciales

Hay muchos dispositivos comerciales en el mercado, es decir, tecnología portátil para el consumidor que se están utilizando para capturar, rastrear y monitorear los datos fisiológicos de los pacientes. Las reglas y el requisito de usar dichos dispositivos de consumo, en los que los datos no están regulados, en comparación con los dispositivos de grado médico, en los que los datos están regulados, deben simplificarse o la intención de usar los dispositivos respectivos debe establecerse claramente.

d. Multiplicidad de soluciones: intercambiabilidad e interoperabilidad

Con las diferentes plataformas, iOS vs Android, por ejemplo, y diferentes dispositivos, Apple vs Android, uno debe asegurarse de que el software y el hardware puedan interactuar para incluir todos los datos demográficos que participan en un estudio clínico.

e. Seguridad y privacidad.

La seguridad es un gran paraguas, pero es lo más importante dentro de la conectividad a Internet de las cosas. Es esencial asegurarse de que el dispositivo o servidor IoT tenga la autorización adecuada para enviar o recibir ese flujo de datos. Además, el cifrado entre dispositivos y servidores es crucial.

f. Desafíos de conectividad

Con los dispositivos IoT conectados, la conexión confiable, el ancho de banda y la señalización son esenciales para recopilar y enrutar datos entre dispositivos. Los dispositivos pueden estar hablando con un servidor para recopilar datos, o el servidor puede estar hablando con los dispositivos, o tal vez esos dispositivos están hablando entre sí. Uno debe estar seguro de que ese flujo de datos llegará a su destino cada vez.

g. Regulaciones

Al igual que con cualquier software utilizado en el entorno de la atención médica, será importante considerar si alguna de esas tecnologías es un dispositivo médico según la legislación y las directrices pertinentes. Además, es importante comprender las normas de privacidad y seguridad de datos que abarca la industria de la salud digital.

Por el momento, no hay estándares establecidos específicos para la salud digital, por lo que auditar a los proveedores por el riesgo del manejo de los datos es un proceso a medida (pero necesario). Por lo tanto, los proveedores de tecnología utilizan las regulaciones necesarias como guía para asegurar que están utilizando bien los procesos para administrar sus registros electrónicos y otros documentos. Debido a la naturaleza de la industria, la regulación en evolución ayudará a impulsar la adopción de modelos de investigación basados en mHealth (Iqbal, 2017)

CONCLUSIONES

Las ciencias de la vida y las industrias de atención médica se encuentran al borde de una disrupción a gran escala impulsada por nuevas tecnologías y atención centrada en los consumidores. Mientras que las enfermedades nunca serán completamente erradicadas, nuestra comprensión de los datos y de la ciencia, así como el uso de AI y otras tecnologías digitales, permitirán la identificación de condiciones patológicas en forma más temprana.

La confluencia de tecnologías puede generar inmenso valor a las organizaciones al proveer de herramientas que le permitan facilitar intervenciones más proactivas y una mejor comprensión de la progresión de enfermedades para sostener el bienestar de los pacientes de manera más activa y efectiva.

El formar parte de esta nueva ola implica también formar parte de un proceso de cambio. La transformación digital habilitada por la AI es un camino en el cual las personas, la cultura organizacional y la tecnología deben estar alineados hacia un mismo fin. Y ese fin debe estar orientado a obtener mejores y más eficaces tratamientos en conjunto con la estrategia de las organizaciones de alcanzar sus metas. Es un imperativo estratégico entonces para las empresas biofarmacéuticas decidir qué papel querrán jugar en un ecosistema de salud tan transformado.

En este trabajo se llevó a cabo una investigación para evaluar las variables que pueden influir en el desarrollo de nuevos medicamentos y principalmente en el diseño de estudios clínicos, con el foco en la integración de nuevas tecnologías e innovación.

Es por ello por lo que se buscó responder la pregunta:

¿Cómo puede la industria farmacéutica capturar valor y cuáles son las oportunidades digitales en el proceso de desarrollo clínico?

Una de las áreas principales de captura y entrega de valor en el futuro estará impulsada por la innovación centrada en resultados con alto grado de personalización. A su vez, el hecho de que los resultados sean más participativos permitirá el acceso a la información a más partes de la cadena involucrada en el

proceso de I+D, ensayos clínicos y posterior comercialización del producto. Esta innovación se verá potenciada por el poder de los datos, que a su vez estarán conectados y combinados permitiendo el acceso a nuevas plataformas disponibles para el estudio de enfermedades y el cuidado de la salud.

La centricidad en el paciente jugará un rol clave en los diseños de los futuros ensayos, la implementación de nuevas tecnologías acortará los tiempos y, por ende, los costos y facilitará la disponibilidad de nuevos tratamientos para enfermedades que hoy, no tienen cura.

En tiempos de pandemia donde el COVID-19 plantea desafíos vinculados con el conocimiento profundo que es necesario tener sobre un agente infeccioso, surgen también desafíos respecto de la capacidad de innovación de la industria farmacéutica que permita el desarrollo de un agente inmunizador novedoso, la realización de estudios de laboratorio y de pruebas clínicas a contrarreloj que permitan verificar eficacia y seguridad de nuevos tratamientos.

Es por ello imperativo que los procesos sean más ágiles, se aprovechen las herramientas digitales que tenemos a disposición para usar e implementar y que ello se traduzca en un beneficio y captura de valor para toda la humanidad.

Luego se plantearon otras preguntas más específicas, tales como:

¿Cuáles pueden ser los principales impulsores del cambio en la investigación clínica? y ¿cuál podría ser el impacto?

Los principales impulsores están conformados por las tecnologías móviles que permiten la captura de datos de eficacia y seguridad de medicamentos de forma remota dentro en los ensayos clínicos, y por lo tanto se espera que mejoren la seguridad de los pacientes, que permitan formatos virtuales de estudios y faciliten la carga de trabajo en los centros de investigación. Los dispositivos conectados tienen el potencial de mejorar la calidad de la atención gracias a la obtención de información más precisa y permitir que los pacientes tomen más control sobre su salud en general.

Las nuevas tecnologías móviles facilitarán también la captura de resultados informados por los pacientes (PRO, del inglés *Patient-Reported Outcomes*), que se espera que arrojen nuevos *insights* sobre las experiencias de los pacientes,

así como información sobre eficacia y seguridad de medicamentos fuera el entorno clínico, llevando a tiempos de testeos más acelerados y por ende a reducción de costos.

La aparición de nuevas fuentes de datos y herramientas analíticas también están cambiando el desarrollo de ensayos clínicos y son importantes impulsores de cambio. Las fuentes de datos de mundo real se utilizarán no sólo para optimizar los diseños, sino también para acelerar los ensayos ayudando a la selección de investigadores y centros de investigación y para habilitar nuevos diseños, por ejemplo, actuando como ramas de control virtuales y dando soporte a estudios pragmáticos, adaptativos y de evidencia de mundo real. Además de los datos de mundo real y otros grandes datos de salud, se espera que la analítica predictiva y la AI identifiquen nuevas hipótesis clínicas para testear, minimicen los riesgos de los diseños de ensayos y aceleren el reclutamiento de pacientes al identificar individuos preparados para los protocolos o al predecir qué pacientes tienen la enfermedad y pueden ser elegibles para el reclutamiento.

Los cambios en el panorama regulatorio se consideran dentro de los más probables con efectos en el desarrollo clínico debido al impacto en distintas áreas terapéuticas. Se espera que los cambios regulatorios mejoren la probabilidad de éxito, que promuevan la adopción de enfoques de medicina de precisión, permitan el uso de nuevos diseños, *endpoints* y en general, que proporcionen los medios para la aprobación acelerada de medicamentos.

En relación con las razones detrás del ritmo relativamente lento de adopción de tecnologías digitales en este sector, se puede observar que el desarrollo clínico de fármacos se ha mantenido relativamente sin cambios durante los últimos 30 años. Esto se debe, en parte, a las incertidumbres en los requisitos regulatorios, aversión al riesgo y al escepticismo sobre las tecnologías de rápida aparición, pero en gran medida no probadas (como *machine learning* y dispositivos o sensores inalámbricos de monitoreo de salud), y a la falta de fuentes relevantes de datos biomédicos y análisis avanzados para generar hipótesis que puedan motivar el desarrollo de diagnósticos y terapias innovadoras. Las pruebas de nuevos tratamientos biomédicos para evaluar seguridad y eficacia también requerirán nuevas estrategias, ya que se ha demostrado que las terapias

existentes a menudo sólo funcionan para un pequeño número de personas. La aplicación de tecnologías digitales emergentes ha aumentado tanto nuestra comprensión de los mecanismos de enfermedades en grupos más amplios de pacientes como a la vez el potencial para desarrollar terapias personalizadas en individuos.

¿Cuáles podrían ser los desafíos para aprovechar plenamente la revolución digital en investigación clínica?

Si se analiza cuáles podrían ser los desafíos para aprovechar plenamente la revolución digital en investigación clínica, se puede decir que hay sustanciales, aunque indudables desafíos direccionables. Las características de las tecnologías digitales que las hacen atractivas para su uso en la investigación en salud (tales como la omnipresencia y la profundidad de la información fácilmente capturada), también hace que los datos generados sean muy valiosos para entidades comerciales o actores maliciosos. Se escuchan con frecuencia noticias de violaciones importantes a la privacidad de los datos, o de aplicaciones que comparten datos personales sin el conocimiento del usuario, lo que lleva a reforzar las preocupaciones de seguridad y privacidad tanto de los investigadores como de los participantes por igual.

Porque la preservación de la confidencialidad es obligatoria para mantener la relación de confianza necesaria en la investigación médica, una infraestructura de investigación digital debe lograr como mínimo, un nivel de confianza como el de otros sectores que se ocupan de información digital privada y sensible, tales como la banca y entidades financieras. El incremento de usos futuros de nuevas estructuras de datos que proporcionan un historial verificable y a prueba de manipulaciones de todas las transacciones, dará un entorno de mayor garantía de seguridad de datos.

La propiedad real de los datos de atención médica debería estar más claramente en manos del paciente y esto debería dar a los individuos un control más directo sobre su información. Un escenario con datos continuos de paciente, como se describió anteriormente, significará un aumento de la carga de responsabilidad en torno a la seguridad de los datos para la industria farmacéutica, empresas biotecnológicas y sanitarias. Datos confiables y seguros que son visibles por

todos los actores necesarios en un ensayo clínico también podrían hacer que las auditorías regulatorias sean más rápidas y fáciles. Sus beneficios también se extenderían a otras partes del ciclo de vida de la droga.

¿Cuáles son las razones detrás del ritmo relativamente lento de adopción de tecnologías digitales en el desarrollo clínico?

Más allá de las preocupaciones con la seguridad, privacidad y calidad de los datos, una barrera significativa a la implementación de estudios clínicos digitales es el proceso de reclutamiento y el seguimiento de los participantes que, a la vez, son generadores de ingresos para los centros de investigación.

Para fomentar el cambio, muchas organizaciones de investigación existentes, tanto comerciales como académicas, se enfrentarán a las mismas dificultades que otras corporaciones se han visto obligadas a abordar en la última década lidiando con su propia transformación digital. Sin embargo, y a diferencia de otras industrias conducidas por las preferencias de los consumidores, la financiación continua de la investigación clínica depende casi exclusivamente de la decisión de financiadores, ya sean revisores de subvenciones o líderes de la industria médica, que históricamente tienden a apoyar el *status quo* en lugar de conducir a la innovación.

¿Qué estrategias se pueden usar para superar barreras y acelerar la adopción e implementación digital en ensayos clínicos?

Para superar entonces barreras y acelerar la adopción e implementación digital en ensayos clínicos, es crítico que se establezcan protocolos que soporten la transparencia y privacidad de los datos de los participantes. Además, se necesitan incentivos para que los ensayos clínicos desarrollen soluciones innovadoras a problemas existentes en la investigación en salud. Un ejemplo puede ser que provean oportunidades a poblaciones difíciles de alcanzar o aquellas que permitan refinar el conocimiento de fenotipos inexactos, como la hipertensión o la diabetes. Se necesitan ensayos clínicos asequibles, rápidos, pragmáticos y centrados en los participantes para acelerar este avance. Las tecnologías digitales, aunque estemos en un estadio temprano de

implementación en investigación en salud, ofrecen herramientas únicas y críticas para esta transformación.

Tanto los pacientes como los médicos insisten en que es necesario generar evidencia más rápida y mejor para tomar decisiones. Mientras las fuerzas del mercado conducen hacia una disrupción digital en muchas otras industrias, la investigación clínica, la comunidad, las agencias de financiación y los reguladores deberán trabajar juntos, para fomentar la innovación metodológica y desarrollar la posibilidad de contar con ensayos clínicos digitales.

Las nuevas fuentes continuas de datos de pacientes y la accesibilidad a la tecnología podrán tener un impacto inmenso para todos los involucrados en el proceso de ensayos clínicos. Pero el entorno clínico en general debe cambiar para permitir esta innovación. Consideraciones éticas y regulatorias y más debates continuarán en esta industria tan tradicional, pero con visión de futuro. La proximidad de los cambios en el horizonte de ensayos clínicos depende de líderes de la industria que claramente reconozcan la importancia y las ventajas de pivotar hacia este emocionante futuro.

La transformación digital ya ha comenzado a impregnar los ensayos clínicos. No es tan común como lo es en otros sectores porque la tecnología todavía está evolucionando y aún se necesitan avances. Los investigadores clínicos también han tenido dudas de adoptar nuevas tecnologías, ya que la precisión de los datos recopilados en los ensayos clínicos es crítica y no hay margen de error. Con el tiempo, veremos crecer su presencia exponencialmente a medida que más médicos comiencen a darse cuenta del inmenso potencial que los dispositivos inteligentes y, a su vez, IoT tienen en la investigación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- ANMAT. (2020). *Argentina.gob.ar*. Obtenido de Investigaciones clínicas farmacológicas: <https://www.argentina.gob.ar/>
- Burke, Ó. (2019). *The Future of Clinical Trials: from continuous patient data to trials by algorithm*. Accenture.
- CAEME. (28 de Noviembre de 2019). <https://www.caeme.org.ar/>. Obtenido de <https://www.caeme.org.ar/la-inversion-en-investigacion-clinica-lidera-el-ranking-de-id/>.
- Economipedia. (2020). <https://www.weforum.org/>. Obtenido de <https://www.weforum.org/>.
- EY. (2020). https://www.ey.com/en_us. Obtenido de https://www.ey.com/en_us.
- Garfinkel, F. (2018). *Informes de cadena de valor*. Secretaría de Política Económica. Subsecretaría de Programación Microeconómica. Ministerio de Hacienda. Presidencia de la Nación.
- Idoate, A., & Idoipe, A. (2002). Investigación y ensayos clínicos. En A. Idoate, & A. Idoipe, *Farmacia Hospitalaria* (págs. 325-362). Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria.
- Iqbal, S. (19 de July de 2017). Internet of Things in clinical trials: Challenges, opportunities and the critical missing features to fully leverage the digital revolution. *Informa Connect*.
- Karen Taylor, F. P. (2020). *Intelligent clinical trials transforming through AI-enabled engagement*. Deloitte.
- Kuan, R. (2019). Adopting AI in health care will be slow and difficult. *Harvard Business Review*.
- May, M. (2019). Clinical trial costs go under the microscope. *Nature Medicine*.
- Melani Mandl, C. Q. (2018). *La investigación y desarrollo en empresas dedicadas a la investigación clínica*. Dirección Nacional de Información Científica.
- Michael Rosenblatt, M. (2017). The Large Pharmaceutical Company. *New England Journal of Medicine*, 52-60.
- Moore, T. J. (2018). Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US FDA, 2015-2016. *JAMA Internal Medicine*, 1451-1457.

- Murray Aitken, M. K. (2019). *The Changing Landscape of Research and Development*.
- Pamela Spence, D. R. (16 de May de 2018). How health care companies can capture value in the future.
- Pratik Shah, F. K. (2019). Artificial intelligence and machine learning in clinical development: a translational perspective. *Nature*, 1-5.
- Preziosi, P. (2004). Science, pharmacoeconomics and ethics in drug R&D: a sustainable future scenario? *Nature Review*, 521-526.
- Stirling, H. M. (2019). Government Artificial Intelligence Readiness Index 2019. *Oxford Insights* .
- WEF. (2020). <https://www.weforum.org/>. Obtenido de <https://www.weforum.org/>.
- www.anmat.gov.ar. (s.f.).