

Experiencia en la ejecución de Ensayo Clínico con candidato vacunal CIGB-66 “ABDALA” contra Covid-19. Provincia Guantánamo. Marzo - agosto 2021

Dra. Dayami Soler Cano¹
Dr. Jorge A. Silva Valido²
Lic. Cecilia Sayoux Thaireaux³
Lic. Yadileydi Elías Oquendo³
Dra. Yamila Tabio Ferreiro¹

¹ Centro Nacional Coordinador Ensayos Clínicos (CENCEC), Guantánamo, Cuba, dsoler@infomed.sld.cu

² Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso, La Habana, Cuba

³ Hospital General Docente “Agostinho Neto”, Guantánamo, Cuba

Resumen

Introducción: Declarada la emergencia sanitaria por la propagación universal del SARS-CoV-2, el Ministerio de Salud Pública de Cuba implementó medidas para promover y garantizar la realización de investigaciones relacionadas con la COVID-19. EL CIGB desarrollo el candidato vacunal “Abdala”, que en su fase III de ensayos clínicos incluyó pacientes de las provincias Granma, Santiago de Cuba y Guantánamo.

Objetivo: Describir la experiencia en la ejecución del ensayo clínico con candidato vacunal CIGB-66 “ABDALA” contra Covid-19, en la provincia Guantánamo.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal, desde marzo hasta agosto de 2021. Se escogieron 5 sitios clínicos a participar en el EC, con un plan de inclusión de 12 mil sujetos. Para la obtención de información se revisaron todas las etapas vinculadas con la ejecución de investigación y se realizó un análisis documental. Se consideraron los principios éticos de la investigación con seres humanos.

Resultados: Se evaluaron y habilitaron los sitios clínicos necesarios para la investigación. Se capacitó en Buenas Prácticas Clínicas al personal escogido para el EC. Se incluyeron los sujetos previstos. Más del 98% de los sujetos se adhirieron a la vacunación. Se cumplieron las actividades previstas para la ejecución del estudio.

Conclusiones: El sistema de salud cubano presenta un escenario favorable para evaluar a escala poblacional los productos biofarmacéuticos nacionales. Se ejecutaron exitosamente las actividades de las etapas de planificación, ejecución y terminación de la investigación. La estrategia de trabajo multidisciplinaria e intersectorial contribuyó al resultado favorable del estudio y al posterior registro sanitario de la vacuna.

Palabras clave: Ensayos Clínicos Multicéntricos; Covid-19; Biotecnología.

I. INTRODUCCION

A finales de 2019 se conoció del brote epidémico causado por el nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, en la localidad china de Wuhan.¹

En febrero del 2021 en la región de las Américas se habían registrado 49 587 660 casos y 1 179 251 muertes relacionadas directamente con el virus,² mientras que en Cuba se habían confirmado 46 197 casos y 304 fallecidos, cifras que evidencian el nivel de afectación que iba en aumento.³ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que se trataba de una pandemia.¹

Frente a esta crisis sanitaria, la humanidad requirió de la rápida búsqueda e introducción de intervenciones sanitarias orientadas a combatir la COVID-19.^{4,5}

Los EC constituyen la piedra angular para generar evidencia necesaria sobre la eficacia y seguridad de los productos en investigación, y son requeridos por las instancias reguladoras para la autorización de nuevas intervenciones de salud.⁶

A nivel mundial, la pandemia ha desafiado los procesos ordinarios de autorización y conducción de los EC⁷ pues, por un lado, los EC activos tienen problemas para su ejecución debido a las restricciones de un estado de emergencia sanitaria. Por otro, los EC de COVID-19 han requerido plazos cortos y procesos flexibles para su aprobación ética y autorización regulatoria.⁸

Cuba tiene una vasta experiencia en la conducción de EC multicéntricos, con extensión a la Atención Primaria de Salud. La provincia de Guantánamo inició en 2002 las primeras investigaciones que involucraban sujetos humanos y hasta 2021 se habían ejecutado 44 ensayos clínicos; y un total de 20 productos biotecnológicos fueron evaluados en fases II, III y IV de EC.⁹

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos (CECMED) aprobó el desarrollo de los ensayos clínicos con los candidatos vacunales cubanos “Soberana 02”, “Abdala” y “Soberana Plus”, en marzo 2021, en La Habana, Santiago, Granma y Guantánamo en el cual participaron sujetos voluntarios seleccionados por los investigadores.¹⁰

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), es el centro de investigación científica de Cuba que desarrolló la vacuna CIGB-66 de subunidades RBD. Con basta experiencia en las investigaciones en los campos de la medicina y la biología, a finales del siglo XX ya contaba con una treintena de productos e investigaciones, muchas de las cuales se han ejecutado en el territorio.

Este trabajo tiene como objetivo describir la experiencia en la ejecución del ensayo clínico con candidato vacunal CIGB-66 “Abdala” contra la Covid-19, en la provincia Guantánamo, de marzo a agosto de 2021

II. MÉTODO

Se realizó una investigación descriptiva transversal cuyo universo de estudio estuvo conformado por todos los sitios clínicos (5) participantes en el ensayo clínico con candidato vacunal CIGB-66 “ABDALA” contra Covid-19, coordinados y conducidos en la provincia Guantánamo, desde marzo a agosto de 2021.

Para la obtención de información se revisaron todas las etapas vinculadas con la planificación, ejecución y terminación de la investigación y se realizó un análisis documental.

En la revisión documental se analizaron los documentos rectores de la estrategia adoptada en la provincia para el enfrentamiento a la Covid-19. Para evaluar el impacto de la ejecución del ensayo también se empleó la observación participante de situaciones cotidianas, los registros de notas de monitoreo y el análisis documental (Historias Clínicas, documentación generada).

Los datos se recogieron y procesaron utilizando Microsoft Excel ® . Se utilizaron medidas de resumen del nivel descriptivo: números absolutos y porcentajes. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

III. RESULTADOS

Los principales actores en un EC son el equipo de investigación, el promotor y los sujetos involucrados en la investigación.¹¹

Un grupo de decisores de las provincias de Granma, Santiago de Cuba y Guantánamo participaron, a principios de febrero de 2021, en la primera reunión de coordinación para la realización del Ensayo Clínico con candidato vacunal cubano anticovid-19 “Abdala”; presidida por autoridades de Gobierno y el Partido de la provincia sede, Biocubafarma y CIGB; éste último expuso en detalles la estrategia para el desarrollo de la investigación.

La Dirección Provincial de Salud de Guantánamo, asesorada por el Centro Nacional Coordinador de EC en la figura de su Coordinador Provincial, desplegaron las acciones de organización del EC, bajo la guía del CIGB, consistente en la creación de un sistema de relaciones entre personas, trabajo y recursos que asegurara la integración de las actividades de todos los individuos del grupo social, para la consecución de metas y objetivos comunes de la forma más eficaz y eficiente posible.¹¹

Para asegurar la existencia de un sistema integral y funcional se establecieron funciones y responsabilidades entre los miembros de los equipos de trabajo del EC según el número y las características de las actividades a realizar.

Para garantizar el cumplimiento de las tareas, se seleccionaron representantes de la Dirección Provincial de Salud y del Grupo Provincial de Ensayos Clínicos y se definió el alcance de cada una de las partes en el EC.

Etapas Planificación: Actividades previas al inicio del ensayo.

En esta etapa se tuvo en cuenta tres aspectos prácticos:

- a. Selección de los Sitios Clínicos.
- b. Selección del Equipo de Investigación.
- c. Revisión y Aprobación del Protocolo de Investigación por el CEIC.

a. Selección de los Sitios Clínicos.

Se seleccionaron las cinco áreas de salud del municipio Guantánamo (Policlínico “4 de Agosto”, Policlínico “4 de abril”, Policlínico “Omar Ranedo Pubillones”, Policlínico “Emilio Daudinot” y Policlínico “Asdrúbal López Vázquez”), teniendo en cuenta las potencialidades del Sistema Nacional de Salud con la cobertura de médicos y enfermeras de la familia e infraestructuras de los policlínicos del país; compuestos por servicios y personal calificados en urgencias médicas, laboratorio clínico, imagenología y otras áreas de interés.

Los locales seleccionados estuvieron aislados del resto de las consultas para evitar entorpecer las actividades del policlínico. Se establecieron locales como: salón de espera inicial, sitio de toma de signos vitales y mensuraciones, consulta médica, área de aleatorización, local de extracción y procesamiento de muestras de sangre, central de enfermería, salón de observación post-vacunal, manejo de datos y archivo de documentación. También se estableció un área de atención a los posibles eventos adversos, dotada con carro de paro y acceso fácil para la atención de las urgencias. En todos los vacunatorios se evaluó la factibilidad del estudio y fueron certificados por los especialistas de vacunación de la provincia, el promotor y la dirección del CENCEC y Ciencia y Técnica del MINSAP, antes de la inclusión del primer sujeto.

Se tuvo en cuenta, además, que cada sitio clínico tuviera disponibilidad de los instrumentos de medición y ponderación requeridos, según protocolo de estudio, con documentos que avalaran la calibración, plan de calibración y mantenimiento, contar con sello y certificado de garantía de calibración.

b. Selección del Equipo de Investigación.

Para la selección del investigador responsables en cada sitio clínico se tuvo en cuenta a los médicos de experiencia, especialistas en Medicina General Integral (MGI), con años de trabajo en la atención primaria de salud, con capacitaciones sistemáticas en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y participación previa en EC. El resto del equipo médico estuvo conformado por médicos especialistas y residentes con historia destacada en el área de investigaciones desde su etapa de estudiantes y con capacitación en EC. También formaron parte del equipo laboratoristas, enfermeros, farmacéuticos, informáticos y personal de apoyo. En todos los casos se tuvo en cuenta su trayectoria laboral y experticia en su área de desempeño y se les solicitó el curriculum vitae para evaluar las necesidades de capacitación.

c. Revisión y Aprobación del Protocolo de Investigación por el CEIC.

Para la revisión y aprobación del protocolo “Abdala” Fase III en las provincias Granma, Santiago de Cuba y Guantánamo, se estableció un Comité de Ética de la Investigación Centralizado, atendiendo a las tendencias internacionales para la evaluación de los Protocolos de vacunas anti-Covid 19 y se implementó una regulación para asegurar la realización ética y oportuna de ensayos clínicos.¹²⁻¹³. Este comité tuvo la responsabilidad en el proceso de aprobación de la investigación de evaluar y aprobar los procedimientos relacionados con el manejo del consentimiento informado, verificar que la propuesta contara con el respaldo de representantes de la comunidad en la que se desarrollara la investigación y que brindara suficiente información de la investigación para informar a la comunidad e investigadores del estudio, así como, conducir la evaluación y seguimiento de la investigación en todos los sitios de estudio. En este CEIC centralizado participaron cinco profesionales guantanameros.

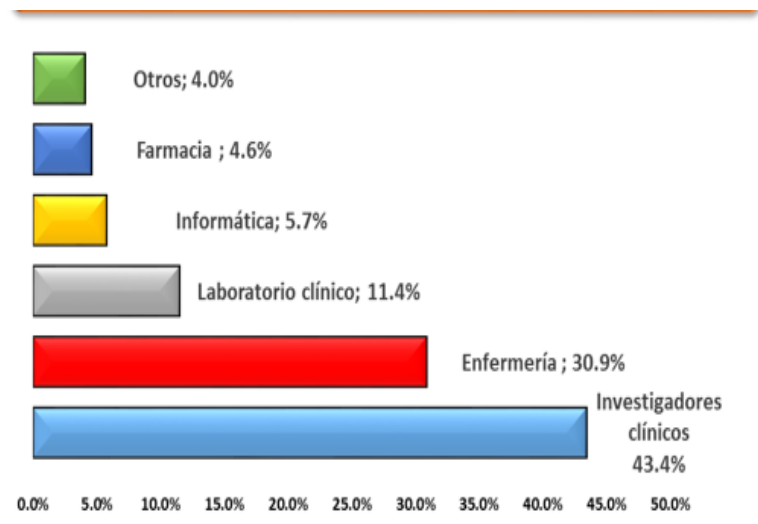
Capacitación de Recursos Humanos

Se realizaron 2 cursos-taller y 4 conferencias especializadas dirigidos a profesionales de la salud vinculados a la actividad de ensayos clínicos con el candidato vacunal “Abdala” en los cuales participaron 175 investigadores. (Véase Gráfico 1)

Acorde a la categoría ocupacional fueron incluidos: 76 investigadores clínicos, 54 enfermeros, 20 de laboratorio clínico, 10 informáticos, 8 farmacéuticos y otros 7 de categorías diversas.

Posterior a la capacitación, el 97,4 % de los investigadores superaron sus deficiencias cognitivas. El 100% de los investigadores cumplieron sus expectativas iniciales y alcanzaron los objetivos propuestos, con elevado puntaje en la apropiación de conocimientos relacionados con ensayos clínicos.¹⁴

Gráfico 1: Profesionales capacitados en Ensayos Clínicos con Candidato Vacunal “Abdala”. Guantánamo 2021



En sentido general, cada sitio clínico contó con Coordinador de Investigación Clínica (1), Investigador Responsable (1) y alrededor de 10 co-investigadores médicos, distribuidos entre las consultas de pre-reclutamiento, evaluación inicial y evaluación pos-vacunal. También participaron enfermeros (10) distribuidos en los locales de evaluación inicial, de administración del producto en investigación (PI), la sala de observación y evaluación pos-vacunal. Además, laboraron laboratoristas (2), farmacéuticos (2), informáticos (2); estos últimos distribuidos en el salón de escaneo a la inclusión y en el procesamiento de la información en el Cuaderno Recogida Datos electrónico (CRDe).

Una vez que se obtuvo la aprobación por el CEIC y la autoridad reguladora (CECMED) se realizaron las formalidades referentes al contrato y acuerdos (investigador / promotor), los acuerdos de confidencialidad (investigador /promotor), se definió el plan de reclutamiento (véase Tabla 1) y se realizó el taller de inicio para dar paso a la fase de ejecución de la investigación.

Tabla 1: Plan de reclutamiento por Sitio Clínico EC “Abdala” Fase III. Guantánamo, marzo-agosto 2021.

Sitios clínicos (Policlínicos)	Población de 19-80 años	A incluir	Población de 19 a 50 años	Población mayor de 50 y hasta 80 años
“Emilio Daudinot Bueno”	24 666	2 000	1 100	900
“Omar Ranedo Pubillones”	35 854	2 000	1 100	900
“Asdrúbal López Vázquez”	52 657	4 000	2 200	1 800
“Mártires del 4 de Agosto”	31 450	2 000	1 100	900
“4 de abril”	32 314	2 000	1 100	900
Total	176 941	12 000	6 600	5 400

Etapas de ejecución:

Durante la etapa de ejecución se consideraron los siguientes elementos:

1. Entrega de insumos (promotor)
2. Inclusión de pacientes (investigador)
3. Tratamiento (investigador)
4. Seguimiento (investigador)
5. Visitas de monitoreo (monitores / Investigadores)

6. Recolección de los CRD (monitores / Investigadores)

7. Revisión de los CRD (monitor)

La entrega de insumos, concerniente a la documentación, el material de laboratorio y las jeringas se realizó a través del CIGB. Las vacunas fueron trasladadas por la empresa comercializadora de medicamentos (EMCOMED), con una frecuencia semanal, para lo cual se utilizaron carros refrigerados, cavas y petacas.

La inclusión de los sujetos se realizó con un cronograma de inclusión de 200 pacientes diarios en los sitios con plan de inclusión de 2000 y de 400 para el sitio “Policlínico Asdrúbal López” que debía incluir 4000 sujetos, para completar el 100% de inclusión en 10 días, lo que se cumplió satisfactoriamente.

La vacuna se administró con un intervalo de 14 días entre dosis para un total de tres dosis. En la primera dosis se logró el 100% de cumplimiento de aplicación, el 99,1% en la segunda dosis y para la tercera dosis se vacunó el 98,4%. (véase Tabla 2)

Tabla 2: Estado del cumplimiento de tratamiento de EC “Abdala” Fase III. Guantánamo, marzo – agosto. 2021

Sitios clínicos (Policlínicos)	Plan Inclusión	1ra Dosis	%	2da Dosis	%	3ra Dosis	%
“Emilio Daudinot Bueno”	2 000	2 000	100%	1 988	99,4%	1 972	98,6%
“Omar Ranedo Pubillones”	2 000	2 000	100%	1 970	98,5%	1 955	97,8%
“Asdrúbal López Vázquez”	4 000	4 000	100%	3 959	99,0%	3 925	98,1%
“Mártires del 4 de Agosto”	2 000	2 000	100%	1 984	99,2%	1 978	98,9%
“4 de abril”	2 000	2 000	100%	1 985	99,3%	1 973	98,7%
Total	12 000	12 000	100%	11 886	99,1%	11 803	98,4%

Como parte del estudio, se realizaron dos extracciones de sangre. Día 0 (cero) se extrajo a la totalidad de los sujetos incluidos y al día 56 se le extrajo al 98,43% de los participantes, quedando pendiente 185 sujetos que se corresponde con las interrupciones.

En esta etapa del EC se realizó seguimiento de los sujetos que resultaron sospechosos de Covid-19 para lo cual se creó un centro de aislamiento específico. Los casos positivos a la Covid-19 se trasladaron al Hospital Militar de Santiago de Cuba; dónde sólo se realizó vigilancia clínica-epidemiológica, por lo cual no recibieron ninguna intervención farmacológica durante esta etapa, evidenciándose una evolución favorable de la totalidad de los casos.

Se realizaron actividades de monitoreo semanales durante la ejecución del ensayo, se recibió la inspección de la agencia reguladora de medicamentos de Cuba (CECMED), el seguimiento del CEIC centralizado y del grupo de monitoreo independiente.

El candidato vacunal “Abdala” con tres dosis, en los análisis realizados de la fase III de ensayos clínicos, alcanzó el 92,28% de eficacia en adultos. Con estos resultados le fue solicitado al CECMED la autorización para su uso de emergencia como vacuna anti-Covid-19.^{15, 16}

Una vez completados los estudios de eficacia y teniéndose el registro sanitario de la vacuna “Abdala”, se levantó el cegamiento de la investigación y se pasó a la etapa de vacunación de los sujetos que fueron incluidos en el grupo “placebo”.

Se vacunó un total de 5 638 en una 1ra dosis, 5 489 en 2da dosis y completaron esquema 5 253 sujetos, lo que representa el 95,70%.

Etapa de terminación:

Al finalizar el estudio se procedió a identificar en cajas toda la información generada con el nombre del ensayo, el sitio clínico al que pertenece y se trasladó todo al CIGB.

Se realizaron las Visitas de Terminación del EC y se procedió a la devolución de todos los insumos (vacunas, documentación, jeringas, etc.) al centro promotor.

Seguimiento clínico de sujetos

En enero de 2022, se realizó la evaluación y aplicación del primer refuerzo vacunal a los sujetos incluidos en el EC “Abdala” Fase III, evaluándose un total de 8 094.

Se mantuvo seguimiento clínico de las señoras que resultaron embarazadas después de haber participado en el EC “Abdala” Fase III, que llegaron al término de la gestación sin complicaciones.

La práctica médica habitual ha recibido los beneficios de la ejecución de investigaciones clínicas con incorporación de nuevas herramientas para el trabajo diario. En estos sitios clínicos esta experiencia les permitió afrontar el proceso de vacunación masiva, que se inició el 29 de julio de ese mismo año, con mayor preparación y un conocimiento amplio del producto vacunal. Fueron habilitados 250 vacunatorios considerando las lecciones aprendidas durante la ejecución del EC. El personal involucrado asumió, con la misma profesionalidad, la vacunación con “Abdala” de 122 710 personas mayores de 19 años.

IV. CONCLUSIONES

- El sistema de salud cubano ofrece un escenario favorable para la evaluación a escala poblacional de productos biofarmacéuticos nacionales.
- En la provincia Guantánamo se ejecutaron exitosamente las actividades de las etapas de planificación, ejecución y terminación del EC “Abdala” Fase III.
- La estrategia de trabajo multidisciplinaria e intersectorial contribuyó al resultado favorable del estudio y al posterior registro sanitario de la vacuna.

REFERENCIAS

- 1 OPS: Informes de situación de la COVID-19. Disponible en: <http://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>
- 2 Disponible en: <http://www.paho.org/sites/default/files/2021-03/covid-19sitrep45cover-es.jpg>
- 3 Parte de cierre del día 22 de febrero a las 12 de la noche. Disponible en: <http://salud.msp.gob.cu/pate-de-cierre-del-dia-22-de-febrero-a-las-12-de-la-noche/>
- 4 Gianola S, Jesus TS, Barger S, Castellini G. Characteristics of academic publications, preprints, and registered clinical trials on the COVID-19 pandemic. Mathes T, editor. PLOS ONE. 2020; 15(10):e0240123. doi:10.1371/journal.pone.0240123
- 5 Lu Wang L, Lo K, Chandrasekhar Y, Reas R, Yang J, Eide D, et al. CORD-19: The Covid-19 Open Research Dataset. arXiv:2004.10706v2.
- 6 Iserson KV. SARS-CoV-2 (COVID-19) Vaccine Development and Production: An Ethical Way Forward. Camb Q Healthc Ethics. 2021;30(1):59–68. doi:10.1017/S096318012000047X
- 7 Olimid AP, Olimid D-A. Ethical review of patient safety and public health in EU clinical trials legislation: impact of COVID-19 pandemic. Rom J Morphol Embryol. 2020; 61(1):277–81. doi:10.47162/RJME.61.1.34
- 8 FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency. Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. March 2020. Updated on September 21, 2020 [citado el 14 de octubre del 2020]. Disponible en:

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>

- 9 Silva Valido J A, Soler Cano D , Sayoux Thureaux C, Elías Oquendo Y. Ejecución de Ensayos Clínicos Multicéntricos en la Provincia Guantánamo. 2002 -2021. Disponible en: Actas de Congresos <http://actasdecongreso.sld.cu/> ISSN 2415-0282
- 10 actualización de la estrategia para el desarrollo de vacunas cubanas. Disponible en: <http://salud.msp.gob.cu/actualizacion-de-la-vacunacion-en-el-marco-de-los-estudios-de-los-candidatos-vacunales-cubanos-y-la-intervencion-sanitaria/>
- 11 Pascual López MA, Jiménez Rivero G, Torres Pombert A, Fors López MM, López Zayas I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm [revista en Internet]. 2011 [citado 18 Oct 2021]; 45 (1):4-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100002&lng=es
- 12 Cuevas-Pérez O, Fernández-Ruiz D, Díaz-Díaz J. La certificación de sitios clínicos en buenas prácticas clínicas para la realización de ensayos. Medisur [revista en Internet]. 2015 [citado 11 Oct 2021]; 13(4): [aprox. 2 p]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3018>
- 13 Documento metodológico para la organización de los sitios que participan en los ensayos clínicos de vacunas específicas para la covid-19
- 14 Soler Cano D, Silva Valido J A, Tabio Ferreiro Y, Sayoux Thureaux C, Elías Oquendo Y. Formación de profesionales de la salud en ensayos clínicos con candidato vacunal “Abdala”. Guantánamo. 2021. Disponible en: Actas de Congresos <http://actasdecongreso.sld.cu/> ISSN 2415-0282
- 15 Cubadebate. Cuba: Eficacia de los candidatos vacunales y nuevas cepas del SARS-CoV-2. [Internet] 2021 jul 21. [citado 12 Oct 2021].