

7 CONCLUSIONES, COMENTARIOS FINALES Y DESARROLLOS FUTUROS

1. Se aportan evidencias en el sentido de que la simulación es una herramienta valiosa para diseñar los futuros ensayos clínicos. Es muy útil en la detección de posibles problemas futuros (por ejemplo asociados al diseño estadístico, detección del final del ensayo clínico y a los abandonos).
2. La simulación de los modelos de ensayos clínicos contribuye a optimizar el ensayo clínico en futuras situaciones, especialmente en aspectos como el cálculo del tamaño muestral, el ajuste del número de visitas, tratamientos y/o dosis y en general ayuda a una mejor comprensión de la variabilidad del efecto farmacológico en los pacientes.
3. La simulación de ensayos clínicos depende de multitud de factores, en particular del aprendizaje y la educación que se realice sobre los modelizadores y sobre los usuarios.
4. Se propone el uso de la simulación realista y prospectiva basada en los modelos de enfermedad, acción del fármaco (PK/PD) y multiobjetivo (eficacia, seguridad y logística) para una mejor comprensión del mecanismo de los ensayos clínicos y así ofrecer una verdadera herramienta de previsión de los ensayos clínicos previamente a su realización.
5. Se ha validado internamente el sistema informático Hipócrates para su uso en la gestión de datos de los ensayos clínicos y para asegurar la calidad de los datos de una base de datos, ya que uno de los aspectos más importantes de la modelización/simulación de un ensayo clínico es que no existan errores en los datos a partir de los que se construyen los modelos.

6. Se han probado las técnicas de simulación propuestas en diferentes fases de los ensayos clínicos (Fase I, II y III) ofreciendo en todos los casos resultados interesantes y a tener en cuenta en futuros ensayos.
7. Se ha comprobado que la simulación de los ensayos clínicos es un proceso que combina premisas con asunciones dentro de un modelo matemático que se usa para generar un gran número de réplicas del mismo y cuyo objetivo es entender el impacto de las premisas y el modelo en los resultados del ensayo.
8. Al comparar dos posibles entornos para realizar las simulaciones, SAS y LeanSim, se ha verificado que el proceso es más sencillo utilizando el lenguaje SAS que el entorno LeanSim, dado el carácter estadístico de los modelos y de los análisis realizados en la mayoría de ensayos clínicos estudiados en este trabajo. Resultaría más complejo si la cantidad de factores y operaciones a realizar durante la simulación creciera (colas de espera en los hospitales por sólo poder atender a una cantidad de pacientes en un periodo de tiempo, periodos de vacaciones donde los médicos no pueden atender a los pacientes, diversos centros donde pudieran ser atendidos los pacientes, etc).
9. Los resultados sugieren que LeanSim es una prometedora herramienta de simulación realista, aunque una importante tarea pendiente es adaptarlo para su uso rutinario en este campo.
10. Es necesario un simulador mixto, es decir continuo y de eventos discretos, ya que el modelo de eventos discretos no permite la generación continua de respuestas durante la simulación.
11. Se propone incluir en la siguiente versión del simulador LeanSim una mayor cantidad de facilidades estadísticas, especialmente aquellas que conduzcan a la exportación de manera sencilla de los datos generados a

los paquetes estadísticos estándar como SAS, así como pruebas de análisis de las réplicas de simulación y comparación con los datos reales destinadas a la validación y verificación de las simulaciones.

12. Se ha constatado que un problema todavía por resolver es el de la determinación de los límites de aceptabilidad de un modelo de simulación, para ello se han revisado soluciones tales como el cálculo de intervalos de confianza asintóticos normales y de tipo bootstrap, así como fórmulas que permiten el cálculo de la cantidad de réplicas de simulación en función de la precisión del modelo.
13. Se ha ilustrado el uso de los intervalos de confianza para la validación/verificación de los modelos de simulación y su comparación con el modelo estadístico/conceptual y modelo real.
14. Se ha propuesto la utilidad de la verificación de los modelos de simulación mediante el estudio de la variabilidad de los parámetros y la significación estadística de las variables de respuesta de los modelos (p-valor). A esta técnica se la ha denominado VMCBP (VERIFICACIÓN DEL MODELO COMPUTACIONAL BASADO EN PARÁMETROS Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LAS RÉPLICAS DE SIMULACIÓN).
15. Se propone el uso de una técnica de validación y verificación de modelos de simulación basada en la variabilidad del valor de la verosimilitud ($-LL$) de las diferentes réplicas de simulación y que se ha denominado Prueba de Verificación del Modelo Computacional Basada en la Verosimilitud (PVMCBV).
16. La verosimilitud diferencial calculada en la prueba PVMCBV es un indicador válido a fin de verificar el modelo de simulación frente al modelo conceptual, de una forma rápida y sencilla. Se recomienda durante la verificación de los modelos de simulación retrospectivos. Se

ha determinado un rango de oscilación para la variación porcentual de la verosimilitud entre un 4 y un 18%, aproximadamente (Monleón y col., 2005) entre la obtenida en el modelo conceptual estimado y la simulación realizada. En las simulaciones prospectivas se recomienda utilizar una variación inter-réplicas entre el 0 y el 5% para el valor de LL .