Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética

Editores
Johan PE Karlberg y Marjorie A Speers

Centro de ensayos clínicos, Universidad de Hong Kong
Hong Kong SAR, RP de China

Asociación de Acreditación de los Programas de Protección para la Investigación en Seres Humanos
Washington, DC, EE. UU.

Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética

Impreso en Hong Kong, RP de China, marzo de 2010

Editor: Karlberg, Johan Petter Einar

Correo electrónico: editorialboard@ClinicalTrialMagnifier.com

Copyright © 2010 Karlberg, Johan Petter Einar

ISBN 978-988-19041-1-9

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción o distribución de toda parte de este libro de cualquier forma y por cualquier medio, o su almacenamiento en bases de datos o sistemas de recuperación, sin una autorización previa por escrito.

Índice

Índice 1

Prólogo 5

Colaboradores 7

Comentarios de los colaboradores 8

Condiciones de uso 11

Abreviaturas 13

Capítulo 1. Introducción 15

1.1 Ética y bioética 15
Códigos de ética: la declaración de Helsinki 15
Códigos de ética: la norma de BPC de la ICH 15
Códigos de ética: Comité de ética 16
No existe un Código de ética universal para los comités de ética 17
Definición del comité de ética 18

1.2 Los ensayos clínicos en el contexto de la investigación biomédica 19
Ensayos clínicos en productos medicinales 19
Ensayos clínicos de bajo y alto riesgo 20
Patrocinadores de ensayos clínicos 21

1.3 Actores de los ensayos clínicos y sus responsabilidades 23
Autoridad regulatoria de fármacos 23
Patrocinador 24
Investigador 24
Comité de ética 25
Participante en el ensayo 26
Proveedor de servicios de ensayos clínicos 26
Organización de apoyo en las instalaciones 27
Comité de monitoreo y seguridad de datos 27

Capítulo 2. Características de los ensayos clínicos 29

2.1 Objetivos de los ensayos clínicos 29

2.2 Diseño de ensayos clínicos 30
La importancia del diseño de ensayos clínicos 30
Equiponderación clínica 32
Ensayos clínicos de superioridad, no inferioridad y equivalencia 32
Tipos de diseños de ensayos clínicos 32
Diseño de ensayos clínicos adaptativos 33

2.3 Controles de los ensayos clínicos 35
Tratamiento con placebo 36

2.4 Criterio de valoración de un ensayo clínico 37
Definición del criterio de valoración o desenlace de un ensayo clínico 37
Criterios de valoración primario y secundario 39
Criterio de valoración clínico o indirecto 40
Desventajas del uso de criterios de valoración indirectos 41

Ejemplo: criterio de valoración indirecto en el área cardiovascular 42

2.5 Aleatorización 43

2.6 Enmascaramiento 44

2.7 Tamaño de la muestra 45

2.8 Fases del ensayo 46

Desarrollo general del fármaco 46
Nociones básicas acerca de las fases de ensayo 48
Ensayos de fase 0 49
Ensayos clínicos de fase I / Farmacología humana 50
Ensayos de fase I / Evaluación de riesgos / Gestión de farmacología humana 51
Ensayos clínicos de fase II/Exploración terapéutica 52
Ensayos clínicos de fase III/Confirmación terapéutica 53
Ensayos clínicos de fase IV/Uso terapéutico 54

2.9 Ensayos multicéntricos 55

Globalización ininterrumpida de los ensayos clínicos patrocinados por la industria 57

Capítulo 3. Ciencia, ética y garantía de calidad en los ensayos clínicos 59

3.1 Investigación en seres humanos 59

Temas principales en la revisión de ensayos clínicos por parte de un CE 60
Garantía de la protección de los seres humanos en la investigación 61
Ensayos clínicos de hoy: un sólo estándar 61

3.2 Ciencia de los ensayos clínicos 62

3.3 Cuestiones de ética en los ensayos clínicos 63

Equilibrio entre riesgos y beneficios 63
Evaluación científica del protocolo de un ensayo clínico 64
Proceso de consentimiento informado 68
Análisis secundario de la base de datos clínica 71
Participantes vulnerables 72
Privacidad y confidencialidad 73
Monitoreo de la seguridad 73
Procedimientos de captación de participantes 75
Calificaciones del investigador y el personal de investigación 77
Conflicto de intereses financieros 77
Seguro e indemnización en los ensayos clínicos 78
Documentos esenciales de los ensayos clínicos 80
Registro del ensayo clínico 80
Difusión de los resultados de los ensayos 82
Funcionamiento de un CE 83

3.4 Cuestiones de los procedimientos de los CE 83

Leyes locales y normas institucionales 83
Revisión proporcional del CE: rápida/completa 84
Aceptabilidad del ensayo 85
Revisión continua 85
Enmiendas al ensayo 86
Informes de eventos adversos 86
Problemas imprevistos 88
Reclamos 88
Apelaciones 88

Falta de cumplimiento 88
Suspensión o finalización de un ensayo 88

3.5 Garantía de la calidad en ensayos clínicos 89
Lineamientos para la garantía de la calidad y la imposición de las leyes 89
Garantía en general 90
Garantía de la calidad preclínica y clínica 92
Monitoreo del rendimiento del centro 93

3.6 Acreditación del programa de protección en la investigación en seres humanos 95

3.7 Los estándares de acreditación de la AAHRPP 96
Organización 96
Comité de ética 98
Investigador y personal 100
Garantía de la calidad y control de la calidad 101

Capítulo 4. Ejemplos de revisión del Comité de ética 103

4.1 Introducción a la revisión práctica del CE 103
Equilibrio entre riesgos y beneficios: ejemplos 104
Proceso de consentimiento informado: ejemplos 107
Participantes vulnerables: ejemplos 112
Privacidad y confidencialidad: ejemplos 115
Monitoreo y seguridad de datos: ejemplos 117
Procedimientos de captación de participantes: ejemplos 118
Idoneidad del investigador: ejemplos 121
Conflictos de intereses: ejemplos 123
Seguro e indemnización en los ensayos clínicos: ejemplos 126
Documentos esenciales de los ensayos clínicos: ejemplos 129
Registro de ensayos clínicos: ejemplos 130
Difusión de los resultados de los ensayos: ejemplos 132
Leyes locales y normas institucionales: ejemplos 133
Revisión proporcional del CE: rápida/completa. Ejemplos 134
Revisión continua: ejemplos 137
Aceptabilidad del ensayo: ejemplos 138
Enmiendas al ensayo: ejemplos 141
Informes de eventos adversos: ejemplos 142
Problemas imprevistos: ejemplos 144
Suspensión o finalización de un ensayo: ejemplos 146
Reclamos: ejemplos 147
Apelaciones: ejemplos 148
Falta de cumplimiento: ejemplos 149

Prólogo

La idea de este manual surgió de Pfizer en los EE. UU., que proporcionó al Centro de Ensayos Clínicos de la Universidad de Hong Kong (Hong Kong SAR, RP de China) una beca no vinculante para su desarrollo. El protocolo general de diagramación del proyecto fue aceptado por Pfizer en julio de 2009. Pfizer no ha interferido de ninguna manera con el proyecto, salvo aportando comentarios no vinculantes sobre el producto final.

Todo el texto de este manual fue escrito por Johan PE Karlberg. Marjorie A Speers aportó comentarios considerables y esenciales acerca de los contenidos, el primer borrador y las siguientes versiones. Un grupo de expertos internacionales en la protección de los seres humanos en la investigación que en su mayoría trabajan en instituciones u organizaciones sin fines de lucro (ver la sección de Colaboradores para más detalles) revisó y proporcionó importantes comentarios acerca de los contenidos y el borrador final. Fue creado con la única intención de fomentar la protección de los seres humanos en la investigación para los participantes en ensayos clínicos.

Este manual será traducido a numerosos idiomas y se lo puede obtener de manera gratuita como archivo electrónico en la Internet (http://www.ClinicalTrialMagnifier.com), o en versión impresa por una tarifa. El objetivo más allá de este proyecto es establecer actividades educativas, desarrolladas en relación con el manual, y organizadas en conjunto con instituciones académicas líderes de todo el mundo.

Marc B Wilenzick –Abogado general auxiliar en leyes regulatorias y políticas para ensayos clínicos, Pfizer Ltd., Nueva York, EE. UU. – contactó a Johan PE Karlberg en mayo de 2009 y propuso el proyecto de una guía de ética. La primera pregunta que se realizó fue: *"¿Por qué acercarse a la Universidad de Hong Kong y no a una institución médica líder en los EE. UU. o Europa?"* La respuesta fue: *"Por el boletín informativo mensual que ustedes realizan, el boletín Clinical Trial Magnifier"* (http://www.ClinicalTrialMagnifier.com), que puede ser un razón válida, después de todo. El proyecto ha sido un gran desafío, pero también un gran honor. El producto final se ajusta bien a la misión del Centro de Ensayos Clínicos como una de las organizaciones de investigación académica líderes en Asia, coherente con la misión de la Asociación de Acreditación de los Programas de Protección para la Investigación en Seres Humanos (Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc., Washington, DC), la única organización sin fines de lucro para la acreditación de investigaciones en seres humanos en los EE. UU.

Una vez que acordamos considerar la invitación, concertamos una conferencia telefónica con diez miembros de alto rango del personal de Pfizer en el mundo para debatir el objetivo general del proyecto. Quedó en claro que había una gran demanda mundial de educación para los miembros de los comités de ética acerca de cómo revisar los protocolos de ensayos clínicos, especialmente en organizaciones sanitarias ajenas a las principales instituciones académicas en las regiones emergentes para ensayos clínicos, como Brasil, China, India y Rusia, pero también en otras regiones emergentes como Argentina, Bulgaria, Chile, Colombia, Croacia, la República Checa, Estonia, Hong Kong, Hungría, Letonia, Lituania, Malasia, México, Perú, las Filipinas, Polonia, Rumania, Serbia, Singapur, Eslovaquia, Sudáfrica, Corea del Sur, Taiwán, Tailandia, Turquía y Ucrania. En 2009, alrededor del 25% de todos los centros participantes en ensayos clínicos patrocinados por la industria estaban ubicados en países emergentes, lo que equivale a 12.500 centros por año, o a 50 revisiones de ensayos clínicos por parte de comités de ética por día hábil.

Aunque la publicación recibe el título de *Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética*, se la desarrolló teniendo en cuenta que fuera relevante y útil también para todas las demás categorías de profesionales que ingresan al área de la investigación en ensayos clínicos. Recomendamos sumamente el estudio de este manual a todo aquél que desee aprender más acerca de los conceptos modernos básicos de la ética en las investigaciones en seres humanos y la metodología de investigación en ensayos clínicos, ya sea novato en el área de la investigación en ensayos clínicos o cuente con experiencia. El manual está dirigido igualmente a profesionales que actúan como investigadores, enfermeras de investigación, personal de apoyo en la investigación, administradores de comités de ética, personal administrativo de desarrollo de presupuestos y contratos, monitores, gerentes de proyectos, bioestadísticos, gerentes de datos clínicos, reguladores o inspectores.

Debemos señalar que *nada de lo expresado en este manual invalida las leyes, normas y guías locales*. Fue desarrollado con la intención de proporcionar un marco teórico general sobre los ensayos clínicos siguiendo los principios descritos en la Declaración de Helsinki y la Norma E6 de BPC de la ICH. El capítulo final incluye alrededor de 50 ejemplos sobre las tareas del comité de ética que abarcan la mayoría de las áreas éticas en la investigación en seres humanos. Muchos de esos ejemplos han sido utilizados en actividades educativas para miembros de comités de ética y han demostrado ser excepcionalmente útiles para aplicar la teoría a la práctica, en especial para profesionales novatos en la investigación en ensayos clínicos.

Agradecemos a los asesores por sus valiosos comentarios y sus críticas positivas acerca de la versión final del manual, y al Sr. Marc B Wilenzick, de Pfizer Ltd., por su participación como representante del patrocinador, y también como impulsor del proyecto. Los colaboradores que participaron individualmente no representan a la institución, organización o empresa para la que trabajan.

Si bien todos los asesores estuvieron de acuerdo con el contenido general de esta Guía, en ocasiones algunos de ellos disintieron con contenidos específicos. Cada asesor se reserva el derecho de dar a conocer públicamente esas diferencias de opinión en cualquier momento.

Marzo de 2010

Hong Kong SAR, RP de China, y Washington, DC, Estados Unidos

Johan PE Karlberg y Marjorie A Speers

Colaboradores

Editores

Johan PE Karlberg, Médico, Dr., Diplomado en ciencias, Profesor, Director, Centro de ensayos clínicos, Facultad de medicina de Li Ka Shing, Universidad de Hong Kong, Hong Kong SAR, RP de China

Marjorie A Speers, Dra., Presidenta, CEO, Asociación de Acreditación de los Programas de Protección para la Investigación en Seres Humanos, Washington, DC, EE. UU.

Autor

Johan PE Karlberg, Médico, Dr., Diplomado en ciencias, Profesor, Director, Centro de ensayos clínicos, Facultad de medicina de Li Ka Shing, Universidad de Hong Kong, Hong Kong SAR, RP de China

Asesores internacionales

Mark Barnes, Doctor en leyes, Magíster en leyes, Abogado, Asesor superior del Rectorado en asuntos de investigación y Jefe de cumplimiento de las normas en la investigación para la Universidad de Harvard, Facultad de leyes y Facultad de salud pública, Universidad de Harvard, Boston, Massachussets, EE. UU.

Ames Dhai, Licenciada en medicina y cirugía, Miembro del Colegio de Obstetricia y Ginecología, , Magíster en leyes, Profesora, Directora, Centro de Bioética Steve Biko, Universidad de Witwatersrand, Johannesburgo, Sudáfrica

David G Forster, Doctor en leyes, Licenciado, Profesional certificado de JRI, Vicepresidente, Oficina de cumplimiento de normas, Junta de Revisión Institucional Occidental, Olympia, Washington, EE. UU.

Edwin C Hui, Médico, Dr., Profesor, Director, Unidad de ética médica, Facultad de Medicina de Li Ka Shing, Universidad de Hong Kong, Hong Kong SAR, RP de China

Juntra Karbwang, Médica, Diplomada en medicina tropical e higiene, Dra., Programa especial para la investigación y capacitación en enfermedades tropicales (TDR, por la sigla en inglés), Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza

Boleslav L Lichterman, Médico, Dr., Investigador superior, Centro de historia de la medicina, Academia Rusa de Ciencias Médicas, Moscú, Rusia

Ulf Malmqvist, Médico, Dr., Director, Centro de ensayos e investigaciones clínicas, Hospital universitario de Lund, Lund, Suecia

Carlo Petrini, Dr., Investigador adjunto, Responsable de la unidad de bioética, Oficina presidencial, Instituto nacional de salud, Roma, Italia

Mildred Z Solomon, Dra. en educación, Profesora clínica adjunta de ética médica, Facultad de medicina de Harvard, y Vicepresidente, Centro de desarrollo educativo, Newton, Massachussets, EE. UU.

John R Williams, Dra., Profesora adjunta, Departamento de Medicina, Universidad de Ottawa, Canadá

Contacto del patrocinador del proyecto

Marc B Wilenzick, Juez de paz, Abogado general auxiliar, Leyes regulatorias y políticas para ensayos clínicos, Pfizer Ltd., Nueva York, EE. UU.

Comentarios de los colaboradores

¿Cuáles son sus antecedentes y experiencia en investigación clínica, ética en la investigación en seres humanos, diseño de investigaciones, Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y garantía de la calidad?

¿Este manual es una mejor opción que otros libros acerca de la ética en la investigación y/o las buenas prácticas clínicas?

Mark Barnes, Universidad de Harvard, EE. UU.

"Durante muchos años, he brindado asesoramiento a centros médicos académicos, facultades de medicina y empresas farmacéuticas y de dispositivos médicos acerca de cuestiones relacionadas con los ensayos clínicos. También supervisé ensayos directamente y ayudé a establecer centros de ensayos clínicos en diversos países en desarrollo.

Esta guía ofrece al lector 'lego versado' gran información acerca de los ensayos clínicos –qué son, cómo están diseñados y cómo se los lleva a cabo– para que dichos lectores puedan convertirse en miembros de comités de ética y JRI con confianza en sí mismos. Según mi experiencia, no existen otras publicaciones de ese estilo, eruditas pero al mismo tiempo accesibles."

Ames Dhai, Universidad de Witwatersrand, Sudáfrica

"Tengo cerca de ocho años de experiencia en actividades de revisión, incluso en la presidencia de comités de ética en la investigación. Soy Directora de la Unidad de ética en la investigación y del programa de Maestría en bioética y leyes sanitarias de la universidad. También soy investigadora.

El Manual complementará otras lecturas sobre el tema."

David G Forster, Junta de Revisión Institucional Occidental, EE. UU.

"15 años como miembro y personal de JRI, Doctor en leyes y Magíster en ética médica.

Es un buen manual porque se puede aplicar ampliamente a la revisión de JRI y no se limita a los requisitos regulatorios de un sólo país."

Edwin C Hui, Universidad de Hong Kong, China

"Soy especialista en ética médica y he sido miembro de muchos comités de investigación en seres humanos en los últimos 20 años.

SÍ, porque es exhaustivo y lo suficientemente conciso como para poder leerlo en una tarde."

Juntra Karbwang, Organización Mundial de la Salud, Suiza

"He coordinado el desarrollo de las normas operativas de la OMS para la creación de comités de ética en la investigación biomédica en el año 2000 y trabajo con los foros de ética nacionales y regionales desde 2000.

Creo que este Manual es una mejor opción que otros libros similares, ya que los miembros de los CE deben acceder aunque sea a una perspectiva general de la investigación y el desarrollo de productos y de los distintos diseños de estudios para evaluar mejor los riesgos e identificar mejor las cuestiones éticas dentro de los distintos diseños de estudios."

Johan PE Karlberg, Universidad de Hong Kong, China

"He estado relacionado con las investigaciones clínicas en Asia por unos 26 años y soy el Director del Centro de ensayos clínicos de la Universidad de Hong Kong desde su creación, en 1998.

Creo que el Manual es una mejor opción que otros libros sobre este tema, porque es simple para asimilarlo y también porque abarca la naturaleza fundamental general de los ensayos clínicos."

Boleslav L Lichterman, Academia Rusa de Ciencias Médicas, Rusia

"Realicé mi tesis doctoral sobre lesiones craneales en la década de 1980. En ese momento, no tenía idea sobre el consentimiento informado o las BPC. Cuando comencé con mi trabajo de medio tiempo como editora científica del periódico médico nacional ruso "Meditsynskaya Gazeta" en 1997, empecé a interesarme la ética médica y escribí varios artículos sobre el tema.

El libro es conciso, está redactado claramente y tiene muchas ayudas visuales –tablas y figuras– y un capítulo de situaciones típicas de los CE. Ésas son ventajas evidentes en comparación con otras muchas publicaciones acerca de la ética en la investigación y las BPC."

Ulf Malmqvist, Hospital Universitario de Lund, Suecia

"Soy un farmacólogo clínico y hace más de 25 años que trabajo tanto con investigaciones preclínicas como clínicas. He sido miembro de la junta del comité de ética regional en Lund. Soy el actual director del Centro Regional de Conocimientos para la Investigación Clínica en el condado de Skåne en el Hospital universitario de Skåne, donde, entre muchas otras tareas, soy responsable de dictar cursos sobre BPC y proporcionar la garantía de la calidad en estudios iniciados por investigadores.

Este manual es una buena introducción a la ética práctica en ensayos clínicos y complementa los libros sobre ética o buenas prácticas clínicas."

Carlo Petrini, Instituto Nacional de Salud, Italia

"Soy miembro de comités de ética tanto nacionales como locales: Instituto Nacional de Salud italiano; Agencia Nacional de Nuevas Tecnologías, Energía y Medio Ambiente; y otros.

Creo que el Manual es claro, completo y brinda una perspectiva general sintetizada."

Mildred Z Solomon, Facultad de Medicina de Harvard, EE. UU.

"Enseño ética en la investigación a investigadores médicos y creo que los buenos materiales siempre pueden mejorar la práctica.

Esta Guía de ética es una completa introducción a la realización de ensayos clínicos, y será muy útil para los investigadores nuevos en el ámbito de los métodos de investigación clínica y la compleja red de cuestiones éticas y regulatorias que guían esa investigación."

Marjorie A Speers, Acreditación de los Programas de Protección para la Investigación en Seres Humanos, EE. UU.

Hace veinticinco años comencé a realizar estudios epidemiológicos. En los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE. UU. (CDC, por las siglas en inglés), supervisaba todas las investigaciones nacionales e internacionales para esa organización. En 1999, se me invitó a unirme a la Comisión Nacional de Asesoramiento en Bioética para liderar el proyecto de revisión del sistema de supervisión de los EE. UU. Desde 2001, he sido la Presidenta y CEO de AAHRPP, la única agencia internacional de acreditación de programas de protección para la investigación en seres humanos.

Recomiendo profundamente este Manual. Es exhaustivo, fácil de leer, y ofrece ejemplos de casos que también pueden ser muy útiles para comités de ética con poca experiencia en la revisión de investigaciones."

Marc B Wilenzick, Pfizer, EE. UU.

"Soy abogado en Pfizer, y actúo como Abogado principal de cumplimiento de normas para la investigación y el desarrollo. Como tal, paso mucho tiempo trabajando con equipos de desarrollo, personal de garantía de la calidad y gerentes de estudios en cuestiones relacionadas con el cumplimiento regulatorio y en el desarrollo de políticas empresariales para nuestros ensayos. Muchas de esas políticas reflejan no sólo las normas legales y los requisitos regulatorios, sino también las normas éticas y los estándares de investigación aceptados en general (CIOMS, ICH, etc.).

En una gran empresa farmacéutica que está realizando un número siempre creciente de ensayos multirregionales, que cada vez más incluyen centros de los países en desarrollo al igual que centros en los países desarrollados, vemos que la necesidad de asegurar recursos para los comités de ética independientes es fuerte. Este manual de ética debe ser un recurso invalorable para muchos comités de ética, tanto en las regiones con altos recursos como en las regiones en las que los recursos son escasos. Ubica los estándares internacionales, como los del CIOMS y la Declaración de Helsinki, en el marco estadístico y científico general para el diseño de ensayos, de manera tal que será útil para cualquier miembro de un comité de ética que no cuente con profundos conocimientos acerca del diseño de ensayos clínicos y el funcionamiento de los comités de ética. Apreciamos el esfuerzo realizado por los doctores Karlberg y Speers, y su junta de asesores internacionales, al tomar la idea de dicho manual y convertirla en lo que promete ser un recurso indispensable para los miembros de los comités de ética."

John R Williams, Universidad de Ottawa, Canadá

"Fui el coordinador de la revisión más reciente (2006-7) de la Declaración de Helsinki. Soy miembro de la Junta de Asesoramiento del proyecto de Capacitación y Recursos en la Evaluación de la Ética en la Investigación para África (TRREE para África, por las siglas en inglés) y Presidente del Comité de Supervisión de Células Madre del Instituto Canadiense de Investigación Médica.

Esta Guía satisface un nicho entre las declaraciones cortas y los largos libros que tratan la ética en la investigación. El método de distribución será importante para su utilidad; por ejemplo, si la distribución es electrónica, debe ser fácil de descargar sección por sección."

Condiciones de uso

El editor ("EDITOR") es el dueño de este manual. Al leer este manual, acepta todos los términos y condiciones de este Acuerdo de condiciones de uso. Si no está de acuerdo, por favor no lea el manual.

Aceptación

La información proporcionada en el manual es para fines educativos e informativos generales. Al leer y utilizar el manual, acepta estar sujeto a y cumplir todos los términos y condiciones de este Acuerdo de condiciones de uso.

Derechos de autor

Todos los contenidos de este manual gozan de protecciones de derechos de autor. Puede mostrar o copiar información de este manual sólo con fines no comerciales. Ningún contenido de este manual, incluso, entre otros, la información, los textos, las tablas y los diagramas, puede ser copiado, mostrado, distribuido, modificado, reproducido, republicado o transmitido en ningún medio electrónico ni en copias en papel, con fines comerciales o públicos, sin la expresa autorización previa por escrito del EDITOR. Nada de lo contenido en la presente será interpretado como un otorgamiento implícito o de otra naturaleza de ninguna licencia o derecho sobre los derechos de autor del EDITOR o cualquier otra parte.

Deslinde de garantías y responsabilidad legal

El EDITOR ha hecho un esfuerzo razonable para asegurar que la información contenida en este manual sea confiable. Sin embargo, el EDITOR no otorga ninguna garantía o declaración de ningún tipo respecto de su confiabilidad, exactitud, vigencia, integridad o factibilidad. Usted acepta que la información contenida en este manual se proporciona "como está" y asume los riesgos por el uso de éste. El EDITOR se deslinda de toda garantía, expresa o implícita, incluso garantías de comerciabilidad, adecuación para un uso en particular, e incumplimiento de derechos de propiedad. Ni el EDITOR ni ninguna otra parte relacionada con la creación, producción o entrega de este manual será considerada responsable de ningún daño, incluso, entre otros, daños directos, indirectos, eventuales e incidentales, que surjan por el acceso a este manual, su uso o la imposibilidad de utilizarlo, o por cualquier error u omisión en los contenidos de éste. En ningún caso el EDITOR será responsable ante usted ni ninguna otra persona por cualquier decisión tomada o acción realizada por usted por haber confiado en los contenidos del manual.

Abreviaturas

RAF	Reacción adversa al fármaco
EA	Evento adverso
AIC	Asociado de investigación clínica
CIC	Coordinador de investigación clínica
FIC	Formulario(s) de informe de casos
OIC	Organización de investigación clínica
CMSD	Comité de monitoreo y seguridad de datos
CE	Comité de ética
EMEA	Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency)
JRE	Junta de revisión ética
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. (Food and Drug Administration)
BPC	Buenas prácticas clínicas
BPL	Buenas prácticas de laboratorio
BPF	Buenas prácticas de fabricación
PPIH	Programas de protección para la investigación en seres humanos
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Fármacos para Uso en Humanos (International Conference on Harmonisation)
ICH BPC	Norma E6 de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH
ICMJE	Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (International Committee of Medical Journal Editors)
CIMD	Comité independiente de monitoreo de datos
CEI	Comité de ética independiente
NFI	Solicitud de nuevo fármaco de investigación
JRI	Junta de revisión institucional
SNF	Solicitud de nuevo fármaco
CV	Calidad de vida
CEenI	Comité de ética en la investigación
EAS	Evento adverso serio
POE	Procedimientos operativos estándares
AMM	Asociación Médica Mundial

Capítulo 1. Introducción

Este capítulo introductorio presenta el panorama de los ensayos clínicos con una breve perspectiva general de la ética y la bioética, la presentación de los códigos de ética reconocidos y aplicados internacionalmente en la actualidad, una definición del comité de ética, la posición en la que se ubican los ensayos clínicos dentro de la investigación biomédica, una introducción a los riegos relacionados con la participación en ensayos clínicos y una presentación de los diversos actores que participan en los ensayos clínicos. Los siguientes capítulos brindan una explicación más profunda de los asuntos relacionados con los ensayos clínicos. Para aclarar algunos puntos: la ética y la bioética representan grandes campos por sí mismas, tanto teórica como prácticamente, y tienen una larga trayectoria. No entramos en detalles, sino que solamente presentamos unos pocos asuntos éticos prácticos y válidos en la actualidad sobre la investigación en seres humanos.

Actualmente, existen dos lineamientos reconocidos internacionalmente para la investigación en seres humanos que forman la base para la realización de ensayos clínicos éticos. Hemos elegido utilizar el término Códigos de ética en lugar de Lineamientos de Ética, dado que los consideramos más que simples lineamientos. Un código de práctica define las reglas profesionales según las que se espera que se comporten las personas de una profesión determinada. Durante el siglo pasado han surgido otros lineamientos o códigos de práctica acerca de la investigación en seres humanos, como el Código de Nuremberg: una serie de principios éticos de investigación para la experimentación en seres humanos establecidos como consecuencia de los Juicios de Nuremberg del fin de la Segunda Guerra Mundial. Los principios de ese código y los lineamientos anteriores se tratan en los dos códigos de ética de aplicación internacional en la actualidad, como se los presenta en este capítulo.

1.1 Ética y bioética

La ética, también conocida como filosofía de la moral, busca responder las preguntas filosóficas sobre la moralidad. Su historia se remonta a la filosofía y los escritos sobre religión. La bioética es el estudio filosófico de las controversias éticas provocadas por los avances en biología y medicina. La bioética se ocupa de cuestiones éticas que surgen de las relaciones entre las ciencias de la vida, la biotecnología, la medicina, la política, el derecho, la filosofía y la teología. El moderno campo de la bioética se convirtió en una disciplina académica en la década de 1960.

Códigos de ética: la declaración de Helsinki

El primer conjunto de normas éticas para la investigación en seres humanos formuladas por la comunidad médica internacional fue establecido en 1964 por la Asociación Médica Mundial (AMM) en la Declaración de Helsinki (la Declaración). La AMM es una organización internacional que representa a los médicos y fue fundada en 1947. Fue creada con el objetivo de asegurar la independencia de los médicos y de trabajar para establecer los mayores estándares posibles de comportamiento y cuidado ético entre ellos, en todo momento.

La Declaración incluye un número de importantes códigos de práctica ética para la investigación en seres humanos. Sin embargo, se trata aún de un documento muy corto, que abarca sólo cinco páginas. Define los principios éticos, pero proporciona poco asesoramiento en cuanto a la gobernabilidad, el funcionamiento y las responsabilidades de los comités de ética humana (los "Comités de ética", CE). La Declaración no es un instrumento legalmente vinculante en el derecho internacional. En cambio, su autoridad surge del grado en el que se la codifica o en el que influencia las normas y leyes nacionales o regionales. La Declaración debe considerarse como un importante documento de guía para la investigación en seres humanos, pero no puede invalidar las leyes y normas locales. Se han realizado diversas actualizaciones, y la última versión fue aceptada en la 59ª Asamblea General de la AMM en Seúl (Corea del Sur) en 2008.

Declaración de Helsinki: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html

Códigos de ética: la norma de BPC de la ICH

La Norma E6 de BPC de la ICH (la "IHC BPC") se publicó en 1996. La Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, por las siglas en inglés) de Requisitos Técnicos para el Registro de Fármacos

para Uso en Humanos reunió a la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos. El objetivo de la armonización es eliminar las demoras innecesarias en el desarrollo y la disponibilidad mundial de nuevos medicamentos, y mantener al mismo tiempo las garantías de calidad, inocuidad y eficacia, y las obligaciones regulatorias para proteger la salud pública. Hasta el momento sólo existe una versión de la IHC BPC, la versión original publicada en 1997.

ICH BPC: *"Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son un estándar de calidad ética y científica internacional para el diseño, la realización, el registro y el reporte de ensayos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de ese estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes de los ensayos están protegidos, de manera coherente con los principios originados en la Declaración de Helsinki, y que los datos del ensayo clínico son creíbles" (ver el recuadro).*

La ICH BPC se ha convertido en la norma principal a nivel internacional para la realización de ensayos clínicos. No es tanto un documento sobre políticas, sino más bienuna guía operativa, que describe las responsabilidades y los asuntos operativos relacionados con los ensayos clínicos. La Norma de la ICH hace referencia a los principios éticos de la Declaración, pero no menciona específicamente qué versión de la Declaración se debería tener en cuenta. La ICH también hace referencia a las BPC y los requisitos regulatorios correspondientes. La ICH BPC ha tenido un importante impacto en la globalización de las investigaciones clínicas patrocinadas por la industria, dado que la información de ensayos clínicos recopilada en una región que cumple con la ICH BPC hoy puede utilizarse para presentar solicitudes para nuevos fármacos en otras regiones.

ICH BPC E6:
http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf

La norma E6 de BPC de la ICH

"Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son un estándar de calidad ética y científica internacional para el diseño, la realización, el registro y el reporte de ensayos en los que participan sujetos humanos. El cumplimiento de ese estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos están protegidos, de manera coherente con los principios originados en la Declaración de Helsinki, y que los datos del ensayo clínico son creíbles.

El objetivo de esta norma de BPC de la ICH es el de proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea (UE), Japón y los Estados Unidos para facilitar la mutua aceptación de los datos clínicos por parte de las autoridades regulatorias de dichas jurisdicciones.

La norma se desarrolló considerando las buenas prácticas clínicas vigentes de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, como también las de Australia, Canadá, los Países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se la debe tener en cuenta al generar datos de ensayos clínicos que se pretenda presentar ante autoridades regulatorias.

Los principios establecidos en esta norma también pueden aplicarse a otras investigaciones clínicas que puedan tener un impacto en la seguridad y el bienestar de sujetos humanos.

Los principios de la ICH BPC

2.1 Los ensayos clínicos deben realizarse según los principios éticos originados en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con las BPC y los requisitos regulatorios pertinentes.

2.2 Antes de comenzar un ensayo, se deben considerar los riesgos e inconvenientes previsibles frente a los beneficios previstos para el sujeto que participa en el ensayo y la sociedad. Solamente se debe iniciar y continuar el ensayo si los beneficios previstos justifican los riesgos.

2.3 Los derechos, la seguridad y el

Códigos de ética: Comité de ética

La Declaración de Helsinki incluye un párrafo acerca del rol del CE en la investigación en seres humanos: *"El protocolo de investigación debe presentarse a un comité de ética en la investigación para que dicho comité lo considere, comente, asesore y apruebe antes de que comience el ensayo. El comité debe ser independiente del investigador, el patrocinador y cualquier otra influencia indebida. Debe tener en cuenta las leyes y normas del país o los países en los que se realizará la investigación al igual que las normas y estándares internacionales pertinentes, pero no se debe permitir que éstos reduzcan o eliminen ninguna de las protecciones para los participantes en la investigación establecidas en la presente Declaración."* La declaración de que un país no puede *"reducir o eliminar ninguna de las protecciones"* no es un mandamiento legal, sino más bien una fuerte recomendación.

La ICH BPC proporciona lineamientos acerca de cómo debe operar un CE y describe las responsabilidades del comité. Se ocupa de temas tales como la composición, la función, el funcionamiento, los procedimientos, las responsabilidades, la gestión de archivos, los contenidos de los consentimientos informados, y los informes sobre eventos adversos. Basándose en la ICH BPC, el CE debe desarrollar por escrito su propio procedimiento operativo estándar (POE). Los POE de los CE suelen hacer referencia a la ICH BPC, al igual que a las normas y los requisitos legales locales.

No existe un Código de ética universal para los comités de ética

En la revisión ética de los proyectos de investigación en seres humanos y la realización de las investigaciones, los investigadores y los miembros del CE deben tener en cuenta tanto los requisitos institucionales como las leyes pertinentes. Las normas legales y los principios éticos no siempre coinciden, y ambos difieren ampliamente en las distintas jurisdicciones. Ninguna guía para la ética en la investigación en seres humanos puede proporcionar respuestas universales para todos los asuntos éticos de las investigaciones en las que participan seres humaos o reflejar la amplia diversidad de los requisitos legales en todo el mundo. El objetivo de esta Guía es señalar los pilares para el diseño, la realización y la supervisión de las investigaciones en seres humanos de manera ética, centrándose en los ensayos clínicos. Ningún punto mencionado en esta Guía debe invalidar las leyes, las inquietudes o los conceptos éticos locales. En algunos momentos, haremos referencia a normas o documentos legales específicos a modo de ejemplo, especialmente a algunas de las guías regulatorias más reconocidas. Sin embargo, la intención no es de ninguna manera avalar ciertos documentos en contraposición a otros.

Todo CE debe conocer todos los detalles de las leyes y los requisitos locales. Los lineamientos, las normas y las leyes locales más pertinentes para las protecciones en las investigaciones en seres humanos se incluyen en la edición de 2010 del compilado internacional de normas de protección para la investigación en seres humanos (*International Compilation of Human Research Protections*) realizado por la Oficina para la Protección de los Seres Humanos en la Investigación del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. Brinda una lista de aproximadamente 1,100 leyes, normas y

bienestar general de los sujetos que participan en el ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

2.4 La información clínica y no clínica disponible acerca de un producto de investigación debe avalar adecuadamente el ensayo clínico propuesto.

2.5 Los ensayos clínicos deben ser sólidos desde el punto de vista científico, y deben estar descriptos en un protocolo claro y detallado.

2.6 Cada ensayo debe realizarse según el protocolo que ha recibido la aprobación u opinión favorable previa de la junta de revisión institucional (JRI) o el comité de ética independiente (CEI).

2.7 La atención médica brindada a los sujetos, y las decisiones médicas tomadas en representación de ellos, siempre deben ser responsabilidad de un médico calificado o, cuando corresponda, de un dentista calificado.

2.8 Cada persona que participe en la realización de un ensayo clínico debe estar calificada por su educación, capacitación y experiencia para realizar la(s) tarea(s) que le corresponda(n).

2.9 Se debe obtener un consentimiento informado otorgado libremente de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.

2.10 Toda la información del ensayo clínico debe registrarse, gestionarse y almacenarse de manera que pueda ser informada, interpretada y verificada con precisión.

2.11 Debe protegerse la confidencialidad de los registros que puedan identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad en cumplimiento de los requisitos regulatorios pertinentes.

2.12 Los productos de investigación deben fabricarse, gestionarse y almacenarse de manera coherente con las buenas prácticas de fabricación (BPF) pertinentes. Se los debe utilizar según el protocolo aprobado.

2.13 Se deben implementar sistemas con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo."

lineamientos que rigen la investigación en participantes humanos en 96 países. Está desarrollada para los CE, investigadores y patrocinadores que participan en investigaciones internacionales. Su objetivo es el de ayudar a esos grupos a familiarizarse con las leyes, normas y lineamientos vigentes donde sea que se lleve a cabo la investigación, para asegurar que se sigan dichos estándares adecuadamente. Por ejemplo, consultar: China (Ministerio de salud: Normas para la revisión ética de investigaciones biomédicas en sujetos humanos (2007)), Brasil (Consejo nacional de salud: Resolución 196/96: Normas para la investigación en sujetos humanos (1996)), India (Consejo de investigación médica de la India: Normas éticas para la investigación biomédica en participantes humanos (2006)), y Rusia (Servicio federal de control de la atención médica y el desarrollo social: Orden No. 2314 -Pr/07 17 de agosto de 2007, Acerca del comité de ética). La lista se actualiza anualmente.

Compilado de normas de protección para la investigación en seres humanos: http://www.hhs.gov/ohrp/international/HSPCompilation.pdf

Definición del comité de ética

Un CE revisa y posteriormente aprueba o rechaza los protocolos de investigación presentados por los investigadores. Existen diferentes tipos de CE. Algunos evalúan protocolos para estudios en animales; otros, para estudios en humanos en ciencias sociales tales como la psicología y la educación; y otros, para ensayos clínicos en pacientes o voluntarios sanos. En esta Guía, nos ocupamos solamente de los principios para la revisión ética de protocolos relacionados con estudios de intervención y ensayos clínicos en humanos. En muchos países es necesaria y obligatoria por ley la aprobación de un CE antes de que se puedan comenzar ensayos clínicos para probar nuevos fármacos o vacunas, dispositivos médicos, y procedimientos médicos y de diagnóstico a los que en esta Guía se llama "artículo en estudio".

Según lo establece la Declaración de Helsinki: *"El protocolo de investigación debe presentarse a un comité de ética en la investigación para que dicho comité lo considere, comente, asesore y apruebe antes de que comience el estudio".*

La ICH BPC establece que: *"Cada ensayo debe realizarse según el protocolo que ha recibido la aprobación u opinión favorable previa de la junta de revisión institucional (JRI) o el comité de ética independiente (CEI)".*

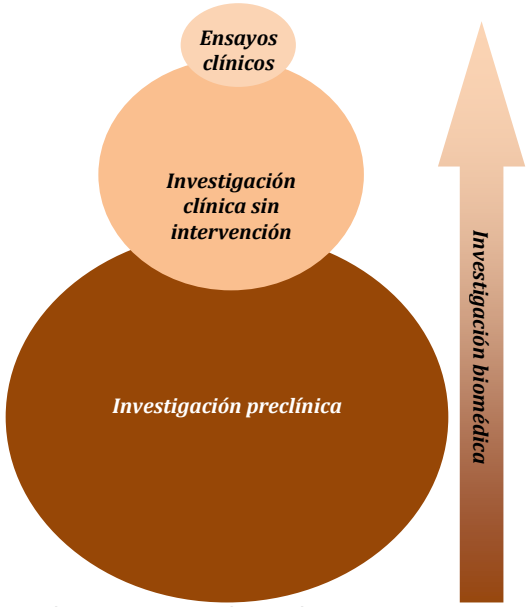
Los comités de ética que evalúan los protocolos de ensayos clínicos en seres humanos pueden tener distintos nombres, como Comité de ética (CE), Comité de ética en la investigación (CE en la investigación) o Junta de revisión institucional (JRI). Por una cuestión de simplicidad, en esta Guía, utilizamos el término Comité de ética y su abreviatura correspondiente, CE. Más allá del término elegido para un CE de en particular, cada comité funciona de acuerdo con las leyes y normas correspondientes.

También es necesario aclarar que la mayoría de los CE evalúan los protocolos de estudio para una sola institución, como un hospital, con o sin afiliación académica, mientras que otros son centralizados y evalúan protocolos para más de una institución o clínica. Los CE centralizados están diseñados para ayudar a reducir las cargas administrativas de los investigadores y CE locales, y al mismo tiempo mantener un alto nivel de protección para los participantes en investigaciones en seres humanos. Esa disposición es particularmente útil cuando el investigador trabaja desde un sólo consultorio privado o cuando participan varias instalaciones en la misma región geográfica o judicial. Sin embargo, más allá de que sean locales o centralizados, todos los CE deben funcionar con los mismos estándares.

Un comité de ética para la investigación en seres humanos (CE), no debe confundirse con cualquier comité dé ética de un hospital (CEH) que evalúa las inquietudes éticas o morales que pueden surgir durante la atención normal a los pacientes. El CE evalúa los protocolos de investigación clínica, mientras que el CEH actúa como defensor de los pacientes, definiendo los principios éticos de la gestión y los procedimientos clínicos dentro de un hospital.

1.2 Los ensayos clínicos en el contexto de la investigación biomédica

La investigación biomédica puede subclasificarse en investigación básica/preclínica e investigación clínica (*ver ilustración*).



Los términos "investigación biomédica" y "medicina experimental" se usan como sinónimos y se conocen como "investigación médica". Ésta se subclasifica en investigación básica/preclínica e investigación clínica. La investigación clínica incluye la investigación sin intervención y la investigación con intervención o ensayos clínicos.

La investigación biomédica preclínica es importante para aumentar el conocimiento de los mecanismos biológicos básicos. Los estudios comúnmente se realizan en instituciones o departamentos preclínicos en campos tales como anatomía, bioquímica, biología celular, inmunología, microbiología, biología molecular, neurociencia, farmacología y fisiología. La investigación preclínica puede contribuir al descubrimiento de nuevos tratamientos médicos.

La investigación clínica abarca desde los estudios de investigación o de laboratorio clínico hasta las pruebas de nuevos procedimientos clínicos, nuevas herramientas de diagnóstico clínico y nuevos productos medicinales en seres humanos.

Ensayos clínicos en productos medicinales

Hay una demanda persistente, además de una gran necesidad, para el desarrollo de nuevos tratamientos médicos que sean tan efectivos y seguros como los tratamientos que ya están en el mercado, o más efectivos y seguros que éstos, para tipos específicos de pacientes. La investigación también posibilita el descubrimiento de nuevos usos terapéuticos para los medicamentos que ya están disponibles, además de posibilitar el desarrollo de tratamientos innovadores para afecciones que actualmente no tienen tratamiento. Los nuevos productos medicinales comúnmente se descubren mediante la investigación en laboratorio y estudios en animales antes de que se los pueda probar en seres humanos, a través de ensayos clínicos, y finalmente utilizar en la atención médica.

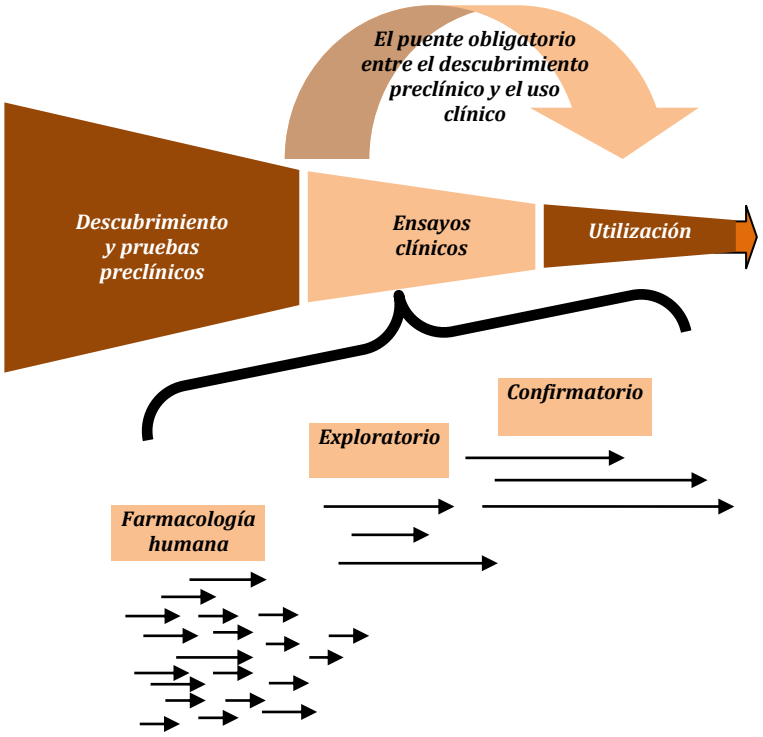
Los ensayos clínicos son el *puente* obligatorio entre el descubrimiento preclínico de nuevos productos medicinales y sus usos generales. Eso quiere decir que *deben* hacerse ensayos clínicos antes de que los nuevos tratamientos investigados puedan ponerse a disposición del público, ya sea para su uso bajo receta, su venta libre o su utilización en clínicas.

Las pruebas preclínicas de los nuevos productos medicinales solamente pueden prever sus efectos secundarios y para el tratamiento en seres humanos. En promedio, sólo uno de cada 14 nuevos fármacos que ingresan en programas de pruebas clínicas finalmente se presenta para uso clínico. Esa alta tasa de deserción se debe principalmente a los efectos secundarios imprevistos o a que los efectos para el tratamiento son insuficientes. Por lo tanto, los estudios en animales y de laboratorio preclínicos indican sólo parcialmente los efectos en seres humanos.

Durante el período de pruebas clínicas, se recopilan datos para avalar una solicitud de marketing posterior para el nuevo producto medicinal (artículo en estudio), ya sea un fármaco, una vacuna, un dispositivo médico o una herramienta de diagnóstico. Una solicitud para un nuevo fármaco, por ejemplo, incluirá todos los aspectos del artículo en estudio, desde la información preclínica acerca de la acción y estructura molecular, la información de fabricación, la formulación y los estudios en animales hasta los resultados de las pruebas en seres humanos que muestren la acción farmacológica, la dosificación, los efectos preventivos o curativos, y los posibles efectos secundarios.

Los desarrollos preclínicos y clínicos se monitorean atentamente bajo estrictas normas gubernamentales en la mayoría de los países para asegurar que se hayan estudiado todos los aspectos del compuesto, y que la investigación haya utilizado diseños adecuados para los ensayos con alta calidad, de acuerdo con los estándares éticos internacionales y locales para la investigación en seres humanos.

Existen varias fases dentro del proceso de prueba clínica de un producto, desde farmacología humana hasta investigaciones de exploración en participantes con el desorden al que se apunta, y finalmente ensayos a gran escala donde se comparan la seguridad y los efectos del producto con los del mejor tratamiento que hay en el mercado (*ver ilustración*). En promedio, se realizan entre 25 y 30 ensayos para el mismo compuesto, cada uno de los cuales agrega cierta información esencial al conjunto de conocimientos existentes. Los ensayos se realizan de manera casi secuencial, aunque el plan de desarrollo clínico se altera y ajusta según los resultados obtenidos en ciertos momentos.



Desarrollo moderno de fármacos: Cada flecha representa un ensayo clínico para un mismo fármaco en estudio: aquí se da como ejemplo un fármaco para la diabetes.

La mayoría (alrededor del 85%) de los productos medicinales aprobados son desarrollados y probados por las industrias farmacéutica y biotecnológica, no por instituciones académicas u organizaciones sin fines de lucro. El vínculo entre la investigación preclínica y clínica es por lo tanto más evidente en las investigaciones de ensayos clínicos con fines de lucro que en las investigaciones sin fines de lucro.

Ensayos clínicos de bajo y alto riesgo

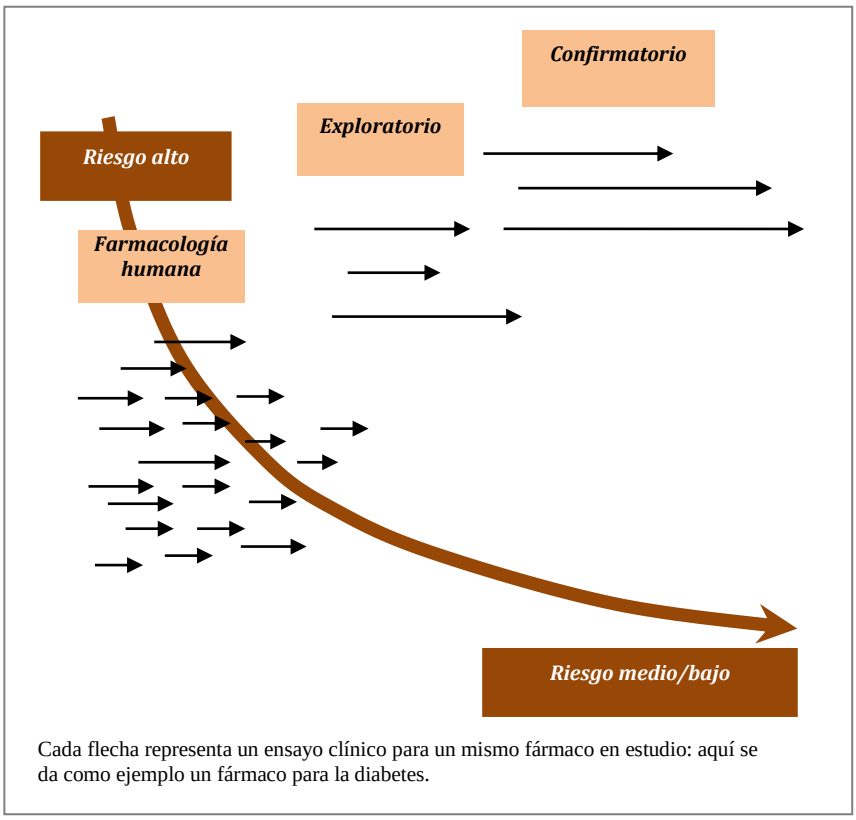
Tres factores esenciales muestran el nivel de riesgo de daño en un ensayo clínico: las experiencias clínicas acumulativas del artículo en estudio, la población participante a la que se apunta y las características biológicas del artículo en estudio.

A medida que se avanza en las pruebas clínicas, se exponen más y más participantes al artículo en estudio. La información que se recopila se utiliza para evaluar los efectos, tanto negativos como positivos, del producto en seres humanos. Por consiguiente, se deduce que el riesgo de daño en general es mucho más alto durante la fase inicial de las pruebas clínicas, es decir, la farmacología humana, que en las siguientes etapas. Por lo tanto, los ensayos clínicos de las primeras fases suelen necesitar más supervisión que los ensayos de las fases siguientes.

El nivel más alto de riesgo surge cuando el producto se prueba por primera vez en seres humanos (ensayos realizados por primera vez en humanos), seguido por los ensayos con aumento de la dosis y dosificación múltiple. La mayoría de esos ensayos se realizan en voluntarios sanos, no en participantes con la enfermedad a la que se apunta. A los ensayos clínicos iniciales de farmacología humana, realizados mayormente en voluntarios sanos, siguen los ensayos de exploración en los que el artículo en estudio se administra en los grupos de participantes a los que se apunta por primera vez. Las reacciones de esos participantes pueden ser distintas a las de los voluntarios sanos, por lo

que generalmente se considera que los ensayos realizados por primera vez en humanos también tienen un mayor riesgo de daño y por lo tanto necesitan una mayor supervisión (*ver ilustración*).

A las pruebas clínicas de productos medicinales que son ineficaces y/o que tienen efectos secundarios irrazonables se les pone fin tempranamente. Eso significa que los ensayos clínicos exploratorios y confirmatorios más tardíos se realizan con una submuestra de productos que se supone con cierta seguridad tendrán un riesgo de provocar efectos secundarios razonablemente bajo en relación con el efecto para el tratamiento, dado que el perfil de seguridad es aceptable.



Cada flecha representa un ensayo clínico para un mismo fármaco en estudio: aquí se da como ejemplo un fármaco para la diabetes.

Es posible que la población de pacientes a la que se apunta también influencie el grado de riesgo de un producto medicinal. Por ejemplo, las enfermedades que ponen en riesgo la vida, como el cáncer, en general requieren fármacos más fuertes y por lo tanto posiblemente más tóxicos, con una aceptación de riesgos de daño distinta, por ejemplo, a la de los fármacos contra la gripe. Asimismo, los niños pequeños pueden tener un riesgo más alto de efectos secundarios que los adultos, debido a que sus órganos están en crecimiento y al desarrollo funcional del cuerpo en los primeros años de vida. Los participantes que necesitan tratamiento con varios fármacos, como los pacientes psiquiátricos o toxicómanos, tienen un riesgo de daño por interacción entre los fármacos, que puede ser más alto que para los participantes a los que se les proporciona el fármaco en estudio que no tienen ninguna otra afección médica considerable.

Sólo es posible realizar una evaluación adecuada de los riesgos de un ensayo con un acceso detallado a los resultados de las pruebas anteriores del producto, en animales y seres humanos, al igual que a los detalles de la población a la que se apunta y los conocimientos acerca de las características del artículo en estudio. Dicha información debe estar incluida en el protocolo de todo ensayo. Para los ensayos supervisados por una autoridad regulatoria, los detalles adicionales se documentan en un folleto del investigador obligatorio. Tanto el protocolo del ensayo como el folleto del investigador para un ensayo, en caso de que exista, deben presentarse al CE para su revisión.

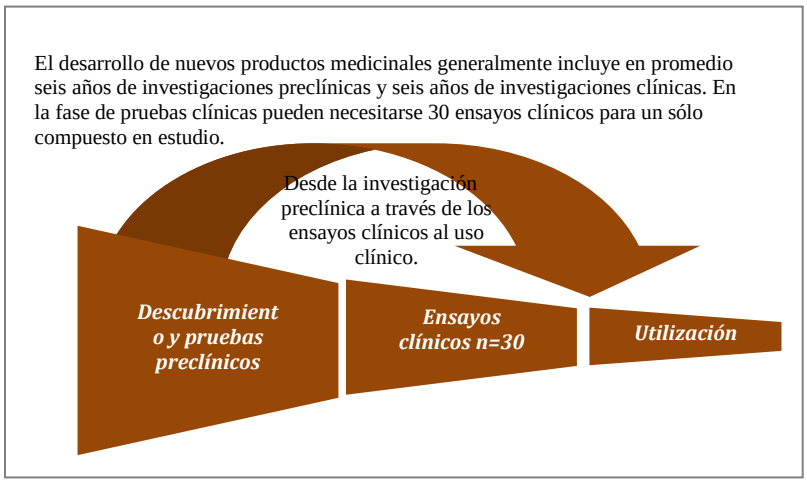
Patrocinadores de ensayos clínicos

Los patrocinadores de un ensayo clínico pueden ser una empresa comercial (ensayo patrocinado por la industria) o un investigador clínico/médico (ensayo no industrial). El primer grupo abarca a las empresas farmacéuticas y biotecnológicas, mientras que el último abarca a las facultades de medicina, los institutos de investigación biomédica, las instituciones gubernamentales y las redes de ensayos clínicos. Según quién los patrocine, los ensayos no industriales se conocen como ensayos sin fines de lucro, no patrocinados por la industria, iniciados por el investigador o iniciados por instituciones.

La gran mayoría de los ensayos clínicos patrocinados por la industria están registrados con el registro nacional de ensayos clínicos de los EE. UU. (http://www.ClinicalTrials.gov), debido a que dicho registro es un requisito obligatorio impuesto por el gobierno de los EE. UU. para la

presentación de una solicitud para un fármaco nuevo en los EE. UU. El registro de ensayos de los EE. UU. incluye más ensayos iniciados por investigadores que patrocinados por la industria, aunque los primeros son registrados principalmente por investigadores de los EE. UU. A nivel mundial, existen muchos más ensayos clínicos iniciados por investigadores que patrocinados por la industria.

El objetivo general de una empresa comercial dedicada a las ciencias de la vida que realiza ensayos clínicos en un producto medicinal es el de recopilar información acerca de la seguridad y eficacia del producto en participantes humanos, es decir, llevar el artículo en estudio desde el descubrimiento y las pruebas preclínicas al uso (*ver ilustración*). La información recopilada y analizada de los ensayos finalmente representa un corpus de información importante y obligatorio para la solicitud ante una autoridad regulatoria de fármacos gubernamental para la aceptación del producto para el mercado. Por lo tanto, la empresa comercial se preocupa por que el ensayo cumpla con las normas internacionales y locales –desde el punto de vista científico, ético y de garantía de la calidad– para que se pueda lograr la aprobación gubernamental para el lanzamiento al mercado puntualmente y sin objeciones. El objetivo principal en esos casos es, entonces, fundamentalmente comercial.



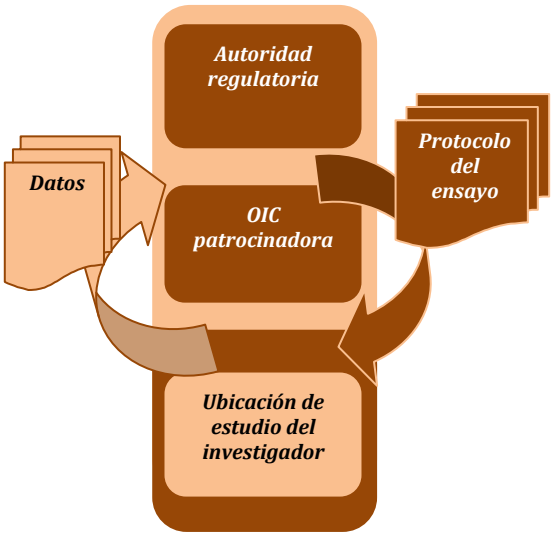
Por el contrario, es posible que un investigador que actúa como patrocinador de un ensayo clínico lo haga principalmente por razones académicas, en lugar de para llevar un nuevo producto medicinal al mercado. Con frecuencia, el móvil del investigador es el logro académico, que lleva a la publicación de los hallazgos, avances en el conocimiento entre colegas y, muchas veces, también mejoras en la atención a pacientes, la atención médica o la salud de la población. Esos ensayos pueden comparar nuevos procedimientos quirúrgicos, programas de intervención en la salud o herramientas de diagnóstico clínico. También es posible que analicen terapias de combinación o nuevas indicaciones para productos medicinales comerciales ya aprobados. Un número más pequeño de ensayos iniciados por investigadores prueban nuevos productos médicos que ha inventado el investigador o una institución, con un objetivo principal comercial.

Ya sea que el patrocinador de un ensayo clínico sea un organismo comercial o no comercial, deben aplicarse los mismos estándares científicos, éticos y de calidad, y el proceso de revisión del CE debe ser idéntico. Los protocolos de ensayos patrocinados por la industria comúnmente han estado sujetos a revisiones por parte de terceros debido a que las autoridades regulatorias de fármacos monitorean constantemente el plan de desarrollo clínico de productos. Los ensayos iniciados por investigadores, por el contrario, puede no ser revisados por un tercero independiente antes de que se los presente al CE. El CE puede solicitar detalles de la revisión hecha por terceros y del equipo de desarrollo del protocolo.

Más allá de quién pueda ser el patrocinador, los protocolos de los ensayos clínicos deben detallar los mismos aspectos: los fundamentos científicos del producto, los fundamentos del diseño del ensayo y el tamaño de la muestra, el enmascaramiento del tratamiento, el equilibrio de riesgos y beneficios, la compensación para los participantes, el consentimiento informado, el seguro/la indemnidad, cualquier conflicto de intereses que pudiera influenciar la recopilación de datos o resultados, y las medidas esenciales de garantía de calidad.

1.3 Actores de los ensayos clínicos y sus responsabilidades

Hay cuatro actores principales en el ámbito del ensayo clínico: la autoridad regulatoria de fármacos, el patrocinador del ensayo (*patrocinador*), el investigador clínico (*investigador*) y el comité de ética (CE). Esos actores principales trabajan juntos en armonía dentro de un patrón estricto de interacción, definiendo sus responsabilidades y permitiendo la recopilación de datos del ensayo de alta calidad de manera segura y ética. El patrocinador interactúa continuamente tanto con la autoridad regulatoria como con el investigador antes, durante y después del ensayo, mientras que el investigador interactúa con el CE generalmente sin la participación de las otras partes (*ver ilustración*). Salvo en raras excepciones, los participantes del ensayo –pacientes o voluntarios sanos– no son actores en el ensayo clínico mediante la planificación o el monitoreo activo del ensayo, o el informe de los resultados del ensayo. El patrocinador o su representante no tendrán conocimiento de la identidad de los participantes y generalmente no tienen contacto directo con ellos; una excepción es el caso de una unidad de Fase 1 que sea propiedad de un patrocinador.



La autoridad regulatoria interactúa con el patrocinador y aprueba el protocolo del ensayo que se proporciona al investigador. El investigador es responsable de obtener la aprobación del CE local, de identificar, seleccionar y realizar el seguimiento de los participantes, y de entregar los datos del estudio al patrocinador.

Autoridad regulatoria de fármacos

Cada país tiene su propia autoridad regulatoria de fármacos con sus propias normas para la aprobación de protocolos de ensayos clínicos y también para la realización de ensayos clínicos cuando se prueban y aprueban nuevos medicamentos y otros productos medicinales. Un ensayo clínico de un nuevo producto medicinal puede ser supervisado por una o varias autoridades regulatorias de fármacos. Además, la autoridad regulatoria de fármacos tiene importantes responsabilidades en cuanto a la garantía de la calidad en el desarrollo de nuevos medicamentos, al igual que en la producción, la distribución, el etiquetado y el monitoreo de la seguridad de los medicamentos, incluso los medicamentos ya registrados. Existen diversas normas y lineamientos locales e internacionales que deben seguirse cuando se desarrollan y prueban nuevos medicamentos.

Las autoridades regulatorias de fármacos reciben distintos nombres en los diferentes países. Por ejemplo, en los EE. UU. la autoridad es la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), en la Unión Europea se llama Agencia Europea de Medicamentos (EMEA); y en Japón, es el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social (MHLW). Otros ejemplos son Salud Canadá (Canadá), la Administración de Alimentos y Medicamentos del Estado, (SFDA, China), la Administración de Bienes Terapéuticos (TGA, Australia), el General de Control de Fármacos de la India (DGCI, India), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA, Brasil), y el Servicio Federal de Control de la Atención Médica y el Desarrollo Social (Roszdravnadzor; Rusia).

Responsabilidades de la autoridad regulatoria (ejemplos):

- Revisar y aprobar los protocolos de ensayos clínicos.
- Asegurar que los ensayos clínicos cumplan con las normas nacionales de un país y los lineamientos internacionales.

Patrocinador

El patrocinador de un ensayo clínico es una persona, empresa, institución u organización que se responsabiliza por la iniciación, la gestión y el financiamiento de un ensayo clínico. Un patrocinador puede ser una empresa farmacéutica o biotecnológica, una organización sin fines de lucro como un fondo de investigación, una organización gubernamental o una institución en la que se llevará a cabo el ensayo, o un investigador individual. El patrocinador inicia el ensayo clínico y tiene una cierta cantidad de responsabilidades tales como el desarrollo del protocolo, el financiamiento del ensayo y la garantía de la calidad. El patrocinador buscará el permiso para la iniciación del ensayo de la autoridad (o las autoridades, en caso de que haya más de un país que participe en la realización del ensayo) de regulación de fármacos.

Un gerente de proyectos de ensayos clínicos actúa como coordinador entre las actividades de los ensayos clínicos, por ej., desarrollo del protocolo, solicitudes regulatorias, auditorias, gestión de los datos clínicos, pruebas de laboratorio, transporte con servicios de mensajería, y gestión de los monitores.

Un monitor del ensayo (monitor), o asociado de investigación clínica (AIC), es una persona empleada por un patrocinador o por una organización de investigación clínica (OIC*; ver páginas 26 a 27*) que actúa en representación del patrocinador y monitorea el progreso de los lugares de investigación que participan en un ensayo clínico. El monitor interactúa regularmente con el investigador y los miembros de su equipo, mientras monitorea el proceso de consentimiento informado de los participantes, el ritmo de selección de participantes, la presencia del fármaco en estudio, el cumplimiento del protocolo y los cronogramas de pago. El monitor visita el lugar del ensayo aproximadamente cada mes e informa los hallazgos al gerente de proyectos que coordina el ensayo.

Responsabilidades del patrocinador (ejemplos):

- Presentar un plan para el ensayo clínico a la autoridad regulatoria para su aprobación.
- Proporcionar información completa a los investigadores acerca del artículo en estudio, su seguridad y las instrucciones para su uso correcto, como también asegurar que haya capacitación adecuada para el personal y que estén disponibles las instalaciones apropiadas.
- Asegurar que el protocolo del ensayo sea adecuadamente revisado por un CE.
- Monitorear el ensayo para asegurar que se esté siguiendo el protocolo, que la recopilación de datos sea adecuada, que se revisen e informen los eventos adversos y que se cumplan todas las normas.

Investigador

Con frecuencia, existe un equipo de investigación, formado por el investigador (investigador principal), uno o varios coinvestigadores, uno o varios enfermeros para el estudio (coordinadores de investigación clínica, CIC) y, en caso de ser necesario, demás personal de apoyo para el estudio. El equipo de investigación puede pertenecer a centros médicos académicos, hospitales públicos o clínicas para pacientes externos, organizaciones de atención médica privadas, consultorios privados o instalaciones de investigación comercial. El patrocinador identifica un posible investigador principal para el ensayo y se comunica con el equipo de investigación durante todo el transcurso de éste, generalmente a través de un gerente de proyectos y un monitor del ensayo. En un ensayo que no fue iniciado comercialmente, el investigador, la institución gubernamental o la organización que proporciona el financiamiento asumen el rol y las responsabilidades del patrocinador.

Un investigador es una persona responsable de la conducción de un ensayo clínico en el lugar en el que se lo lleva a cabo. Si en una instalación el ensayo es realizado por un equipo de personas, el investigador es el líder responsable del equipo. Una definición más formal del investigador es *"la persona bajo cuya instrucción inmediata se administra, dispensa o utiliza un artículo en estudio que involucra a un participante, o, en caso de una investigación realizada por un equipo de personas, el líder responsable del equipo".*

Un coinvestigador o subinvestigador es cualquier miembro del equipo del ensayo clínico –como un socio, residente o colega en la investigación– designado y supervisado por el investigador en el lugar en el que se lleva a cabo el ensayo para realizar procedimientos críticos y/o tomar decisiones

importantes en relación con el ensayo. Un coordinador de investigación clínica (CIC) se ocupa de la mayor parte de las responsabilidades administrativas de un ensayo clínico, actuando como un enlace entre el lugar de investigación y el patrocinador, y además revisando toda la información y los registros antes de la visita de un monitor. Sus sinónimos son coordinador del ensayo, coordinador del estudio, coordinador de investigación, coordinador clínico, enfermero de investigación y enfermero de protocolo.

Responsabilidades del investigador (ejemplos):

- Proteger los derechos y el bienestar de los participantes.
- Cumplir con las BPC y otros lineamientos.
- Tener acceso a todas las instalaciones necesarias.
- Cumplir el protocolo.
- Asegurar que el ensayo clínico sea evaluado por un CE.
- Informar al CE de cualquier evento adverso.
- Asegurar que haya un proceso de consentimiento informado en curso para los participantes.
- Proteger la identidad de los participantes.
- Gestionar adecuadamente todos los medicamentos y las provisiones para el ensayo.
- Revisar e informar los eventos adversos durante el ensayo.

Comité de ética

La responsabilidad del CE es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los posibles participantes, como también de los participantes que ya formen parte del ensayo. El CE proporciona una garantía pública de esa protección, entre otras cosas, evaluando y aprobando o rechazando del protocolo y asegurando que el investigador o los investigadores sean aptos para la conducción del ensayo, que las instalaciones sean adecuadas y que los métodos y materiales que se utilizarán para obtener y documentar el consentimiento informado de los participantes en el ensayo sean apropiados.

La condición legal, la composición, la función, el funcionamiento y los requisitos regulatorios pertenecientes a los CE independientes difieren según el país, pero deben permitir que el CE actúe según las BPC.

Responsabilidades del CE (ejemplos):

- Resguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los participantes del ensayo; se debe prestar especial atención a los ensayos que puedan incluir participantes vulnerables, como niños y participantes que tal vez tengan la capacidad de tomar una decisión pero no puedan utilizar esa capacidad, porque no se pudo obtener consentimiento previo en una situación de emergencia.
- Revisar el protocolo y los documentos asociados para proporcionar opiniones dentro de un tiempo razonable, documentando sus puntos de vista por escrito puntualmente.
- Considerar las calificaciones del investigador para el ensayo propuesto, como estén documentadas en un currículum vitae actual y/o en cualquier otra documentación pertinente que el CE solicite.
- Realizar una evaluación continua de cada ensayo en curso en intervalos apropiados según el nivel de riesgo para los participantes humanos, pero al menos una vez por año.
- Revisar ciertos tipos de eventos adversos y cualquier daño que ocurra como resultado del ensayo.

Durante una reunión del CE es importante que el presidente lleve el mando, asegurando que todos los miembros tengan la posibilidad de expresar sus puntos de vista e inquietudes, que se resuman todas las opiniones y que todas las posibles opiniones discrepantes se presenten claramente para la votación. Algunos CE votan las acciones mientras que otros utilizan el consenso para determinar su acción.

Se han señalado muchas veces ciertos problemas respecto de la toma de decisiones por consenso. Puede implicar darle a una minoría que se fija en sus propios intereses el poder de veto sobre las

decisiones, puede llevar un tiempo extremadamente largo y puede alentar al *pensamiento grupal*, en el que los miembros modifican sus opiniones para que reflejen lo que ellos creen que otras personas quieren que piensen. También puede llevar a que unas pocas personas dominantes tomen todas las decisiones, y puede incluso fallar por completo en una situación en la que simplemente no es posible llegar a un acuerdo y en la que los intereses son irreconciliables.

La membresía del CE debería estar formada por uno o más miembros institucionales, uno o más miembros que representen el punto de vista de los participantes, uno o más miembros que no tengan pericia científica, y uno o más miembros que tengan pericia científica. Para las investigaciones que involucren a participantes vulnerables, debe haber uno o más miembros que tengan conocimientos o experiencia en trabajo con dichos participantes. La diversidad de conocimientos y experiencia en los miembros del CE es importante para asegurar una revisión exhaustiva por parte del CE.

Participante en el ensayo

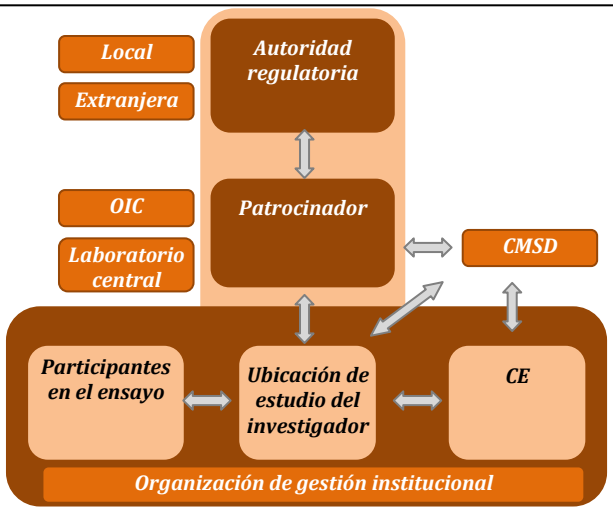
La mayoría de los ensayos clínicos incluyen participantes con una enfermedad específica a la que apunta el fármaco, dispositivo o herramienta de diagnóstico en estudio, como cáncer o alergias. Los participantes generalmente se seleccionan del grupo común de pacientes del lugar del ensayo, pero algunas veces se lo hace por derivaciones desde otras clínicas o a través de anuncios locales. La participación en los ensayos es voluntaria, y los participantes normalmente no tienen que pagar ningún gasto de hospital durante la duración del ensayo.

Sin embargo, algunos ensayos clínicos se realizan en participantes o voluntarios sanos. Algunos ejemplos son los estudios en productos medicinales preventivos como las vacunas, o cuando un producto se prueba por primera vez en participantes humanos, para determinar la seguridad y dosificación del fármaco. Los voluntarios sanos generalmente reciben un pago por su participación dado que no reciben ningún beneficio directo, y es posible que deban tomar licencias de su trabajo habitual durante el ensayo. Además, algunos procedimientos pueden ocasionar molestias y dolores.

Proveedor de servicios de ensayos clínicos

La subcontratación de las tareas relacionadas con los ensayos clínicos ha tenido un crecimiento importante en las últimas dos décadas. En la actualidad existen miles de organizaciones de investigación clínica (OIC) que prestan servicios en todo el mundo. Las OIC son empresas independientes que prestan servicios de investigación para la industria farmacéutica y biotecnológica. Esos servicios de subcontratación pueden estar relacionados con la fase de pruebas preclínicas, como los estudios en animales. Durante la fase clínica, los servicios de las OIC pueden tomar la forma de gestión de proyectos, monitoreo de los ensayos y trabajos de estadísticas médicas. Cuando un patrocinador contrata a una OIC, ésta se hace cargo de muchas, y algunas veces todas, las responsabilidades del patrocinador respecto del ensayo.

Los servicios de laboratorio centralizados también se han convertido en un ingrediente importante de los ensayos clínicos, llevando a cabo trabajos tales como el procesamiento de las muestras de sangre y la lectura de electrocardiogramas (ECG). Los patrocinadores, y en ocasiones también las autoridades regulatorias de fármacos, solicitan que un sólo laboratorio central procese todas las muestras de sangre del ensayo –o, en el caso de los ECG, se encargue de la lectura de todos los ECG– de los lugares en los que se realice el estudio, ya sea que estén en Europa, los EE. UU., Asia, América del Sur o Australia (*ver ilustración*). Hay tres



Tanto las autoridades locales como extranjeras pueden supervisar un ensayo clínico. El patrocinador puede subcontratar aspectos de los ensayos clínicos a proveedores de servicios. Un comité de monitoreo de datos y seguridad (CMDS) puede monitorear la seguridad de los participantes. Una organización de gestión puede ocuparse de asuntos cruciales del ensayo.

razones principales para utilizar un sólo laboratorio central, en lugar de laboratorios locales, para el mismo ensayo. Un laboratorio puede estandarizar los procedimientos de procesamiento o lectura, para que los resultados sean confiables y reproducibles. Además, los resultados pueden procesarse en cualquier momento, porque un laboratorio central generalmente funciona las 24 horas del día, y tal vez más importante, porque las pruebas tales como las muestras de sangre y los ECG constituyen medidas de seguridad importantes cuando se administran artículos en estudio con efectos secundarios desconocidos a voluntarios sanos o pacientes. Dado que los resultados de todas las instalaciones del mismo ensayo se almacenan en una computadora centralizada, con una base datos que se actualiza varias veces por día, la información puede analizarse continuamente para detectar los efectos secundarios de todos los lugares en los que se realiza el estudio.

Organización de apoyo en las instalaciones

Otra organización de ensayos clínicos en crecimiento –una organización de gestión institucional con o sin fines de lucro– actúa como una interfaz entre el investigador y el patrocinador. Puede estar ubicada en una institución académica o en una organización de atención sanitaria no académica (*ver ilustración*). Esas organizaciones suelen funcionar desde centros que comúnmente se llaman oficinas de ensayos clínicos o centros de ensayos clínicos. La organización de apoyo brinda asistencia al patrocinador u OIC para identificar los posibles investigadores y ayuda a los investigadores a calcular el presupuesto del ensayo, preparar el contrato, proporcionar capacitación acerca de las BPC, establecer servicios farmacéuticos de investigación y preparar las solicitudes para los CE, entre otras tareas administrativas.

Comité de monitoreo y seguridad de datos

El patrocinador puede establecer un comité de monitoreo y seguridad de datos (CMSD), junta de monitoreo de datos y seguridad (JMDS), comité independiente de monitoreo de datos (CIMD), o comité independiente de seguridad de datos (CISD) para evaluar, en intervalos, el progreso del ensayo clínico, los datos de seguridad y las pautas críticas de valoración de la eficacia, y recomendar al patrocinador que se continúe, modifique o detenga un ensayo (*ver ilustración*). El CIMD generalmente está formado por expertos internacionales en investigación clínica, junto con representantes del patrocinador y un estadístico médico para que proporcione al CIMD resultados basados en los análisis estadísticos de la información acumulada de todas las instalaciones. El CE puede obtener mucha información útil de las respuestas recibidas regularmente del CIMD, asegurando que los riesgos para los participantes del ensayo se mantengan al mínimo. El CE también puede insistir en que ciertos ensayos complejos o con altos niveles de riesgo de daño cuenten con un CIMD, generalmente establecido dentro de la institución, pero independiente del lugar de investigación.

Capítulo 2. Características de los ensayos clínicos

El capítulo 2 describe las características esenciales de los ensayos clínicos. El texto es bastante extenso, proporcionando a los lectores una perspectiva detallada de los diversos aspectos del diseño de ensayos clínicos. Sin ese entendimiento, sería muy difícil para los miembros novatos y todos los miembros de un CE participar en las discusiones relacionadas con un protocolo de ensayo clínico, dado que durante la revisión del CE se debe examinar el diseño de investigación elegido.

El capítulo siguiente, –capítulo 3– abarca la Ciencia, ética y garantía de calidad en los ensayos clínicos, lo cual implica que los contenidos de los capítulos 2 y 3 coinciden parcialmente. Es posible que algunos lectores sientan que hubiera sido más apropiado tratar ciertos aspectos detallados en el capítulo 2 en el capítulo 3, y viceversa. Por ejemplo, algunos aspectos del capítulo 2 se relacionan tanto con cuestiones del diseño de la investigación como con la ética, p. ej., el uso de grupos de control con tratamiento de placebo. Cuando un tema es fundamental para la comprensión del diseño de investigaciones, se lo detalla en el capítulo 2 y, por consiguiente, sólo se lo trata parcialmente en el capítulo 3, utilizando referencias cruzadas cuando es pertinente.

La bioestadística también constituye una parte importante del diseño de ensayos clínicos y los análisis estadísticos de los datos de los ensayos clínicos. Respecto de ese tema, se sugiere a los lectores que exploren los numerosos y excelentes libros que existen acerca de la bioestadística. La Internet también puede servir como una buena biblioteca de recursos sobre ese tema.

2.1 Objetivos de los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se realizan para probar nuevos productos medicinales y procedimientos médicos en seres humanos. El primer registro de un ensayo clínico está documentado en el Antiguo Testamento y describe cómo Daniel siguió una dieta de legumbres y agua en lugar de la carne y el vino recomendados por el Rey Nabucodonosor II. James Lind es considerado el padre de los ensayos clínicos. Como la primera persona en utilizar los grupos de control en 1747, documentó que las frutas cítricas en la dieta podrían prevenir el escorbuto. A partir de 1800, los ensayos clínicos se volvieron más y más habituales, con una mayor atención en el diseño de ensayos. Los placebos se utilizaron por primera vez en 1863. La idea de la aleatorización se incorporó en 1923. El primer ensayo que utilizó un tratamiento apropiadamente aleatorizado y grupos de control se llevó a cabo en 1948 bajo la conducción del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido. Ese ensayo también adoptó la evaluación a ciegas, permitiendo un análisis objetivo de los resultados. Los tres pilares fundamentales del diseño de ensayos clínicos siguen siendo *los controles, la aleatorización* y *el enmascaramiento*. Este capítulo describe esos tres pilares más detalladamente, junto a otras características importantes de los ensayos clínicos.

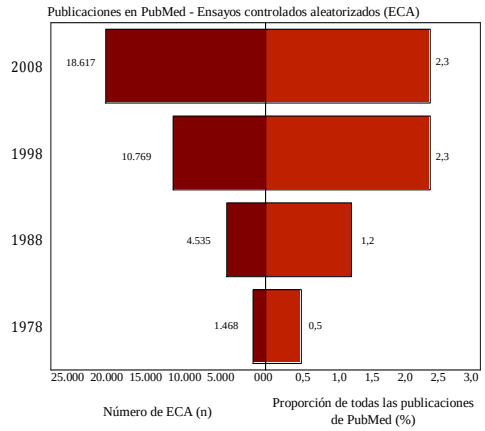
Aunque el diseño de ensayos clínicos tiene décadas de historia, no fue hasta alrededor de 1990 que se le dio importancia como el diseño de ensayos preferido para los estudios clínicos de intervención. En la actualidad, sería difícil que las publicaciones aceptaran resultados de un ensayo clínico de intervención sin el uso de los conceptos modernos de la metodología de investigación con ensayos clínicos. Utilizar controles, aleatorización y enmascaramiento es la forma óptima de asegurar que los resultados no estén influenciados de manera no azarosa por factores externos. Aunque los factores externos, como la atención y el cuidado médico adicionales que normalmente se dan con la participación en ensayos, por supuesto influenciarán de una u otra manera a los participantes de los ensayos, su influencia en los distintos grupos de tratamiento no debería diferir en absoluto. Pero sin el uso de los controles, la aleatorización y el enmascaramiento, es posible que las conclusiones no reflejen la realidad.

El objetivo de los ensayos clínicos es evaluar la eficacia y seguridad de los productos medicinales o procedimientos médicos en seres humanos para que se puedan identificar nuevos tratamientos médicos para la práctica médica. En 2008, los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) constituían sólo el 2,3% de todas las publicaciones científicas biomédicas identificadas en la base de datos de publicaciones de PubMed; 18.617 publicaciones sobre un total de 810.654.

Pero el volumen de esos ensayos ha aumentado más de doce veces en las últimas tres décadas, mientras que el número total de publicaciones en PubMed aumentó tres veces durante el mismo período (*ver ilustración*). Podría decirse que ese número no es una medición precisa del nivel de actividad de investigación. Los ensayos clínicos, de hecho, duran un período largo, incluso años, mientras que muchos otros estudios de investigación biomédica son mucho más cortos, y se realizan en un laboratorio de investigación, no en seres humanos. Sin embargo, queda claro de esas estadísticas manifestadas que los ensayos clínicos se han hecho cada vez más populares y que podemos esperar un rápido aumento de las actividades relacionadas con los ensayos clínicos.

El número total de publicaciones científicas biomédicas y el número de publicaciones de ensayos controlados aleatorizados (ECA) en la base de datos de publicaciones de PubMed.

Año	*Todas las publicaciones n*	*Publicaciones de ECA n*	*%*
2008	*810.654*	*18.617*	*2,3*
1998	*467.069*	*10.769*	*2,3*
1988	*379.690*	*4.535*	*1,2*
1978	*269.472*	*1.468*	*0,5*

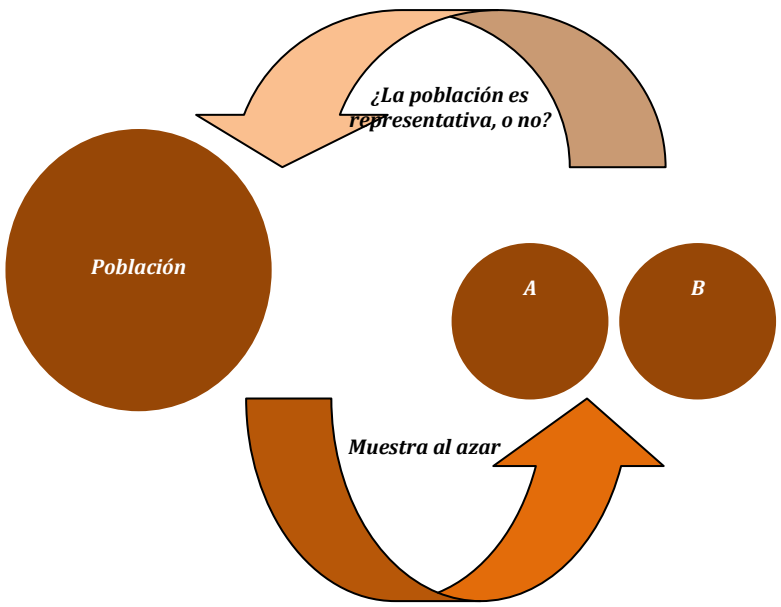


A primera vista, la metodología de investigación con ensayos clínicos no es complicada, pero hay muchos factores que deben tenerse en cuenta para diseñar un buen ensayo. La característica más importante y crucial del diseño de ensayos clínicos es el criterio de valoración primario del ensayo; la selección del criterio de valoración equivocado hace que el ensayo no tenga valor, ya que sería difícil interpretar los resultados de manera correcta y sólida y hacer que sean aceptados en general.

2.2 Diseño de ensayos clínicos

La importancia del diseño de ensayos clínicos

El objetivo general al diseñar un ensayo clínico es poder brindar el mejor y más confiable cálculo posible del efecto y/o la seguridad de un cierto artículo en estudio. Ahora, ese cálculo nunca será totalmente concluyente, dado que sólo se observa una submuestra de la población completa de participantes (*ver ilustración*). Siempre cabe la posibilidad de que la muestra en cuestión, de hecho, no represente del todo a la población subyacente. Eso lleva a dos posibles errores:



La razón para usar la bioestadística en la investigación clínica es que seleccionaremos una o varias submuestras de la población total. Los resultados del estudio describirán las características de la(s) muestras(s). Las estadísticas médicas nos ayudan a explicar cuánta confianza tenemos en que los resultados también reflejen las características de la población total.

(I) llegamos a la conclusión de que existía una diferencia entre los dos grupos de tratamiento cuando, en realidad, no había ninguna diferencia (*resultado*

falso positivo), o (II) llegamos a la conclusión de que no había ninguna diferencia entre los dos grupos de tratamiento cuando, en realidad, sí había una diferencia (*resultado falso negativo*). El objetivo es identificar el diseño de ensayo óptimo con el fin de reducir la probabilidad de resultados falsos; éste depende de muchos factores, como los objetivos del ensayo, el área terapéutica, la comparación de tratamientos y la fase de pruebas clínicas.

La bioestadística es una ciencia importante de los ensayos clínicos, dado que proporciona un cálculo de las probabilidades de llegar a alguna de esas dos conclusiones *falsas*. Por ejemplo: cuando se echa una moneda a la suerte 100 veces, se *espera* que caiga 50 veces de cara y 50 veces de cruz, pero también podemos obtener otros resultados, como 60 y 40. En los ensayos clínicos surge la misma variación porque la selección de participantes al azar generalmente lleva a que se asignen un mayor número de participantes fáciles o difíciles a un tratamiento que al otro. El tratamiento A, que tiene una tasa real de éxito en el tratamiento de por ejemplo 50%, podía mostrar 30 casos exitosos en 100 participantes, mientras que el tratamiento B, que tiene una tasa real de por ejemplo 40%, podría mostrar 50 casos exitosos en 100 participantes. Según nuestra muestra total combinada de 200 casos, podríamos llegar a la conclusión errónea de que el tratamiento B es mejor que el tratamiento A (un *resultado falso*).

El problema básico es que las características importantes de la muestra tomada al azar pueden o no concordar con la realidad del mundo, es decir, de la población entera de participantes. Y rara vez sabemos cuán representativa del mundo real es una submuestra. El propósito de la interpretación y el diseño de ensayos clínicos es controlar el riesgo de cometer un error para descubrir la verdad. Debemos decidir qué nivel de riesgo podemos tolerar y justificar racionalmente. Cabe señalar que un resultado *falso negativo* de un ensayo en la práctica haría que se finalizara un determinado programa de desarrollo. Eso es costoso no sólo para el patrocinador del ensayo, sino también para la sociedad, que pierde la posibilidad de encontrar un tratamiento que podría ser útil.

Se pueden hacer cuatro interpretaciones distintas de un ensayo clínico: ya sean los dos errores mencionados anteriormente o las interpretaciones correctas que reflejan la realidad, es decir que el tratamiento es eficaz o ineficaz (*ver ilustración*), donde un resultado *falso positivo* se denomina *error de tipo I* y un *resultado falso negativo* se denomina *error de tipo II*. El nivel de riesgo que estamos dispuestos a tomar de llegar a conclusión errónea también puede medirse según el costo del ensayo. Si podemos afrontar los costos de una muestra muy grande, por ejemplo 10.000 participantes en lugar de 10, el riesgo de cometer errores de tipo I y II se reducirá a una fracción muy pequeña. Sin embargo, el costo de llevar a cabo el ensayo se multiplicará por 1.000. Desde el punto de vista de la ética en la investigación, es posible que además pongamos en riesgo a una gran cantidad de participantes en el ensayo aumentando el tamaño de la muestra sin realizar una evaluación adecuada de los riesgos.

Los cuatro tipos de interpretación que podemos realizar de un ensayo clínico

		Interpretación del ensayo	
		Eficaz	**Ineficaz**
	Eficaz	**Éxito**	**Error de tipo II falso "negativo"**
Vida real	**Ineficaz**	**Error de tipo I falso "positivo"**	**Éxito**

Entonces el principal objetivo del diseño de un ensayo clínico es brindar a quienes toman las decisiones una medición de las probabilidades para tomar ciertos riesgos, comparadas con el costo financiero que se debe invertir para disminuir el riesgo. El CE debe contar con esa información para estar en posición de aprobar o rechazar un protocolo de un ensayo clínico.

Equiponderación clínica

La equiponderación puede definirse como "equilibrio" o "ecuanimidad en la distribución". En el contexto de los ensayos clínicos, la "equiponderación clínica" se relaciona con el estado de incertidumbre respecto de si una de las alternativas de intervención de, por ejemplo, dos ramas de tratamiento en estudio llevará a un resultado más favorable que la otra. Bajo el principio de equiponderación, sólo se debe inscribir a un participante en un ensayo controlado aleatorizado si hay una incertidumbre considerable acerca de qué intervención probablemente beneficiará más al participante que otra(s). La equiponderación clínica es una parte del proceso de revisión del CE, porque es de suma importancia para el diseño de la investigación: por ejemplo, al establecer la hipótesis de investigación y las pruebas estadísticas y, tal vez, el número de participantes que se seleccionarán para un grupo de tratamiento. Es posible que sea también el fundamento para el análisis de datos intermedio durante el curso del ensayo, para identificar los hallazgos que puedan cambiar el panorama de equiponderación clínica.

Ensayos clínicos de superioridad, no inferioridad y equivalencia

Se recomienda altamente a cualquier persona relacionada con ensayos clínicos que estudie la Norma E9 de la ICH, *"Principios estadísticos para los ensayos clínicos"*, que presenta los principios básicos del diseño y análisis de ensayos clínicos (http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf). De hecho, su comprensión es sorprendentemente fácil.

Esta guía contiene una sección acerca del tipo de comparaciones que se realizan en ciertos ensayos clínicos. El tipo de ensayo de comparación más habitual es el llamado ensayo de *superioridad*, en el que la eficacia se establece más convincentemente demostrando la superioridad frente al placebo en los ensayos controlados con placebo o mostrando la superioridad frente a un tratamiento controlado activo.

Sin embargo, en algunas ocasiones un producto de investigación se compara con un tratamiento de referencia sin el objetivo de mostrar superioridad. Algunos ensayos controlados activos están diseñados para mostrar que la eficacia de un producto de investigación no es peor que la del tratamiento activo con el que se lo compara; se trata de los ensayos de *no inferioridad*.

Otros ensayos, los ensayos de *equivalencia*, tienen el objetivo principal de mostrar que las diferencias entre las respuestas a dos o más tratamientos no son clínicamente importantes. Eso generalmente se demuestra mostrando que es probable que la verdadera diferencia entre los tratamientos se ubique entre los márgenes de equivalencia inferior y superior de las diferencias clínicamente aceptables.

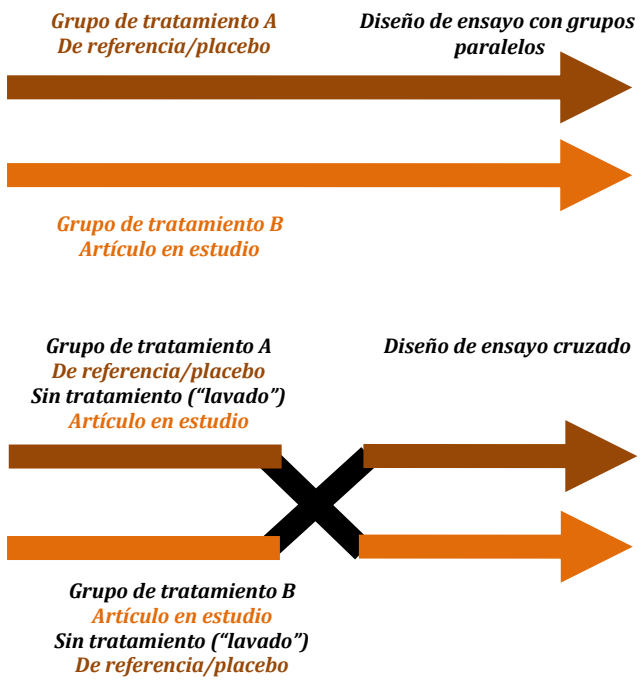
La elección del tipo de comparación influenciará algunos aspectos técnicos del diseño del estudio, el tamaño de la muestra y el análisis estadístico, pero esos temas no se tratarán con mayor profundidad en esta Guía, en la que en general se presupone que el diseño elegido será el de los ensayos de superioridad.

Tipos de diseños de ensayos clínicos

La gran mayoría de los ensayos clínicos utilizan un diseño fijo que permanece prácticamente intacto a lo largo de todo el ensayo. En esos casos, el diseño se define antes de la iniciación del ensayo, lo que simplifica las cosas para el CE. Pero algunos ensayos pueden no disponer de suficiente información para calcular correctamente el tamaño de la muestra con anticipación. En ese caso, el protocolo puede explicar que el tamaño de la muestra se reevaluará y revisará en un cierto momento, generalmente después de que un determinado número de participantes hayan completado un cierto número de visitas del estudio. Aumentar el número de visitas o la duración del seguimiento también es bastante habitual con las enmiendas al protocolo. Dichos cambios generalmente no afectan el tamaño de la muestra y el diseño del ensayo en general, pero se necesita una revisión del CE para cualquier enmienda al protocolo que pueda influenciar el riesgo de daño a los participantes.

El diseño de un ensayo clínico tiene muchas características y algunas de ellas se tratan en otras secciones de este capítulo: por ejemplo, los controles, los criterios de valoración, la aleatorización, el enmascaramiento, el tamaño de la muestra y las fases del ensayo. Aquí, nos ocuparemos de unas pocas características comunes y generales del diseño de ensayos que se basan en el número de

grupos y las alternativas de tratamiento. El tipo más común utiliza dos grupos paralelos: *diseño con grupos paralelos* (*ver ilustración*). En la mayoría de los casos, se asignan de manera aleatoria los participantes del ensayo a uno de los dos grupos de tratamiento, y la aleatorización habitualmente hace que cada participante tenga la misma posibilidad o probabilidad de ser asignado a cualquiera de las dos secciones de tratamiento. Un grupo –por ejemplo, el grupo B– recibe el artículo en estudio, y el otro con frecuencia recibe tratamiento con placebo (*simulación*), o el mejor tratamiento disponible en el momento en el mercado (*tratamiento de referencia*). También es posible que se le dé a ambos grupos el tratamiento de referencia con el agregado –como tratamiento *complementario* o como terapia de combinación– del artículo en estudio para uno de los dos grupos de tratamiento.



El diseño de ensayos clínicos más común –el diseño con grupos paralelos– con dos grupos. Algunas veces se utiliza el diseño cruzado en investigaciones con ensayos clínicos.

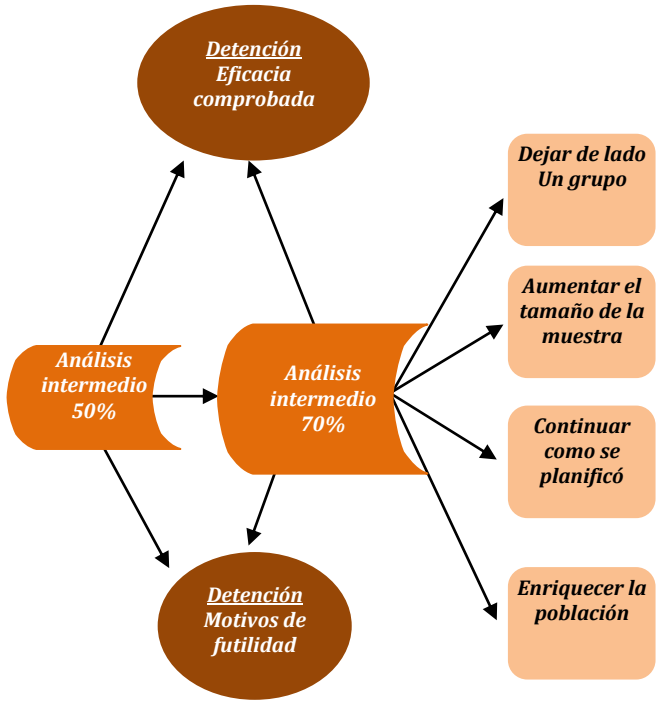
Otro tipo de diseño de ensayos es el *diseño de ensayo cruzado* (*ver ilustración*). En ese tipo de diseño, los participantes en el ensayo reciben ambos tratamientos en secuencia. El diseño cruzado representa una situación especial en la que no hay un grupo separado de comparación. En efecto, cada participante sirve como su propio control. Algunos participantes recibirán la terapia de referencia o el placebo primero, seguido por la nueva terapia (AB). Otros recibirán la nueva terapia primero, seguida de la terapia de referencia o el placebo (BA). Un diseño cruzado tiene la ventaja de eliminar las diferencias individuales de los participantes del efecto general del tratamiento. Por otra parte, en un ensayo cruzado es importante que la afección subyacente –por ejemplo, una enfermedad– no cambie con el tiempo, y que los efectos de un tratamiento desaparezcan antes de que se aplique el siguiente. De eso, se deduce que el diseño cruzado se utiliza con mucha menos frecuencia que el diseño con grupos paralelos. El diseño cruzado es además más sensible a las deserciones durante el transcurso del ensayo, dado que los participantes actúan como control y también como participantes con tratamiento activo.

Un *ensayo clínico abierto*, aunque menos común, es cuando tanto el investigador como los participantes saben qué tratamiento se está administrando, con los participantes del ensayo por lo general aún asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento. El uso de *controles históricos* actualmente se considera como un diseño de investigación por debajo del estándar, ya que los tratamientos médicos de referencia cambian con el paso del tiempo y no se puede aplicar aleatorización al tratamiento. Algunas veces un ensayo tiene más de dos grupos de *tratamiento simultáneo*, por ejemplo cuando se compararán distintas dosis.

Diseño de ensayos clínicos adaptativos

Unos pocos, pero cada vez más, ensayos utilizan el llamado *diseño de ensayos clínicos adaptativos*, que permite a los patrocinadores responder a los datos recopilados durante el ensayo.

Algunos ejemplos de diseños de ensayos adaptativos son dejar de lado un grupo de tratamiento, modificar el tamaño de la muestra, equilibrar las asignaciones de tratamiento utilizando aleatorización adaptativa, o simplemente detener un ensayo anticipadamente por un éxito o fracaso (*ver ilustración*). En un ensayo normal, los datos acerca de la seguridad y la eficacia son recopilados y revisados por un comité de monitoreo y seguridad de datos durante los análisis intermedios programados. Sin embargo, salvo detener un ensayo por razones de seguridad, es muy poco lo que se puede hacer en respuesta a esos datos. A menudo, se debe diseñar un ensayo completamente nuevo para investigar con más profundidad los principales hallazgos del ensayo.



Diseño de ensayos adaptativos: ejemplo de los caminos para la toma de decisiones. El término "futilidad" hace referencia a la incapacidad de un ensayo clínico de lograr sus objetivos. En particular, detener un ensayo clínico cuando los resultados intermedios sugieren que es poco probable lograr la relevancia estadística puede ahorrar recursos que se podrían utilizar en investigaciones más prometedoras. Un análisis estadístico intermedio es una disposición temporal o provisoria sólo para la toma de decisiones y no permitirá que se transmita ningún detalle de los resultados al investigador o los participantes.

En un ensayo adaptativo, el patrocinador puede tener la opción de responder a los datos intermedios sobre la seguridad y la eficacia de diversas maneras, como acotar el enfoque del ensayo o aumentar el número de participantes. Un ejemplo de acotamiento del enfoque del ensayo incluye la eliminación de uno o más grupos de tratamiento basada en los *criterios de futilidad*, la incapacidad de un ensayo clínico de lograr sus objetivos. Como alternativa, si los datos disponibles al momento de la revisión no permiten una decisión clara entre utilidad y futilidad, puede decidirse ampliar la inscripción de participantes a uno o más grupos de tratamiento más allá del tamaño de muestra al que se apuntaba inicialmente.

Otro ejemplo del diseño adaptativo es el *adaptativo según la respuesta*. En ese tipo de diseño, los participantes se asignan al azar a los grupos de tratamiento según la respuesta de los participantes anteriores al tratamiento. Se pueden incorporar datos en tiempo real sobre la seguridad y la eficacia a la estrategia de aleatorización para influenciar las decisiones de adaptación subsiguientes respecto de la aleatorización a nivel de cada participante. Un ejemplo de aleatorización adaptativa según la respuesta es el sistema que inglés se denomina *"play the winner"* ("jugar al ganador"), que asigna los participantes a los grupos de tratamiento que han dado como resultado menos eventos adversos o una mayor eficacia.

Como demuestran estos ejemplos, el concepto de diseño adaptativo puede utilizarse de diversas maneras para aumentar la flexibilidad del ensayo. En un ensayo adaptativo bien diseñado, esa flexibilidad puede llevar a menores costos para el desarrollo del fármaco, menos tiempo para el lanzamiento al mercado y mayor seguridad para los participantes. La reducción de costos se logra identificando más temprano a los ensayos exitosos, dejando de lado los grupos de tratamiento innecesarios o determinando más rápidamente los régimenes de dosificación eficaces. La seguridad de los participantes mejora porque los ensayos adaptativos tienden a reducir la exposición de los grupos de tratamiento que no alcanzan el éxito y aumentar el acceso a los grupos de tratamiento eficaces.

El diseño de ensayos adaptativos necesita tecnologías modernas de recopilación de datos para proporcionar al equipo de investigación información en tiempo real, y les permite planificar e implementar rápidamente cambios perfectos en respuesta a dicha información. Las tecnologías

principales que hacen posible el diseño de ensayos adaptativos son, por ejemplo, la captura electrónica de datos en tiempo real a través de Internet a una base de datos central.

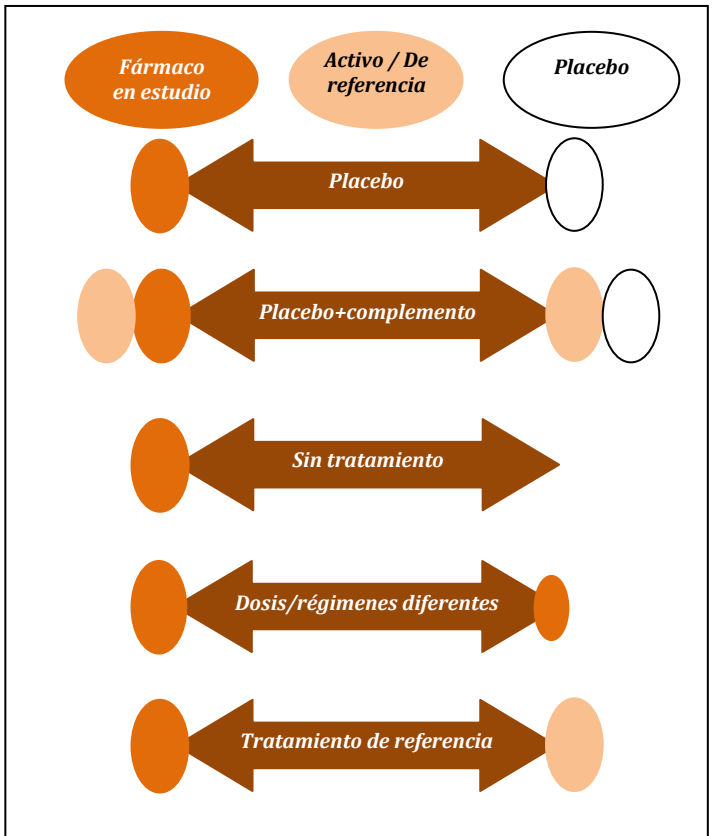
La sensación general es que el uso de diseños de ensayos clínicos adaptativos se hará más y más popular. Los CE tendrán un papel crucial en ese proceso, dado que deberán responder dentro de un plazo de tiempo muy corto a los cambios en el diseño para que los ensayos puedan ajustarse en tiempo real. Eso hace necesario que los CE también se vuelvan adaptables a los cambios. El diseño de ensayos adaptativos todavía está dando sus primeros pasos y es posible obtenga aceptación general en el futuro.

2.3 Controles de los ensayos clínicos

La experiencia de los grupos de control nos dice qué es lo que hubiera sucedido a los participantes si no hubiesen recibido el tratamiento en estudio, o si hubiesen recibido un tratamiento distinto que se sabe que es eficaz. El grupo de control se elige de la misma población que el grupo de prueba y se lo trata de una manera definida como parte del mismo ensayo que analiza el tratamiento en estudio. Al comienzo del ensayo, los grupos de prueba y de control deben ser similares respecto de las variables que pudieran influenciar el desenlace, excepto por el tratamiento del ensayo. Si esa condición no se cumpliera, el estudio podría sesgarse.

El Tema E10 de la ICH, Elección del grupo de control en ensayos clínicos, establece que: "*La elección del grupo de control siempre es una decisión de suma importancia en el diseño de un ensayo clínico. Dicha decisión afecta las deducciones que se pueden obtener del estudio, la aceptabilidad del ensayo desde el punto de vista ético, el nivel al que se puede minimizar el sesgo en la realización y el análisis del ensayo, los tipo de participantes que pueden seleccionarse y el ritmo de selección, el tipo de criterios de valoración que pueden estudiarse, la credibilidad pública y científica de los resultados, la aceptabilidad de los resultados para las autoridades regulatorias, y muchas otras características del ensayo, su realización y su interpretación".*

El tipo de control puede ser (1) *placebo*, (2) *ningún tratamiento*, (3) *dosis o régimen diferente* del tratamiento en estudio en el ensayo, o (4) *el tratamiento de referencia* (*ver ilustración*):



El diseño de ensayos con dos grupos paralelos puede ocuparse de diversas comparaciones de tratamientos: placebo, placebo con tratamiento de referencia como complemento, ningún tratamiento, dosis o régimenes diferentes, o tratamiento activo o de referencia.

- En un ensayo controlado por placebo, los participantes se asignan al azar al tratamiento en estudio o a un tratamiento aparentemente igual que no contiene el fármaco en estudio. Dichos ensayos son casi siempre a doble ciego.
- En un ensayo controlado con ningún tratamiento, los participantes se asignan al azar al tratamiento en estudio o a ningún tratamiento. Aquí, los participantes e investigadores no están cegados en cuanto a la asignación del tratamiento. Este diseño es necesario y adecuado sólo cuando es difícil o imposible utilizar enmascaramiento.

- En un ensayo aleatorizado, de dosis fija y de respuesta a la dosis, los participantes se asignan al azar a uno de varios grupos de dosis fija. Los ensayos de respuesta a la dosis generalmente son a doble ciego.
- En un ensayo controlado activo, los participantes se asignan al azar al tratamiento en estudio o a un tratamiento de control activo. Dichos ensayos suelen ser a doble ciego, pero eso no siempre es posible, ya que el enmascaramiento de los dos tratamientos puede ser imposible. Los ensayos de control activo pueden tener dos objetivos respecto de mostrar la eficacia: mostrar la eficacia del tratamiento en estudio probando que es tan bueno como el tratamiento de referencia, o mostrar la superioridad del tratamiento en estudio frente al tratamiento eficaz conocido.

Un ensayo controlado externamente compara a un grupo de participantes que reciben el tratamiento en estudio con un grupo de participantes externo al ensayo. El control externo puede ser un grupo de participantes tratados anteriormente (control histórico) o un grupo tratado durante el mismo período de tiempo pero en otro ámbito. Se suele considerar que dichos ensayos no son controlados. Es posible utilizar más de un tipo de control en un sólo ensayo. Los ensayos pueden, por ejemplo, utilizar varias dosis de un fármaco en estudio y varias dosis de un control activo, con o sin placebo.

La elección de participantes –muestra del ensayo– debe reflejar la población total de participantes para la que el fármaco pueda indicarse finalmente. Pero ese no es el caso de los ensayos de las primeras fases, en los que la elección de participantes está influenciada por preguntas investigatorias como la farmacología humana. Sin embargo, en los ensayos confirmatorios de las últimas fases, los participantes deben reflejar estrechamente la población de pacientes a la que se apunta. De todos modos, el grado en el que los participantes del ensayo representan a los futuros usuarios puede estar influenciado por las prácticas médicas y el nivel de atención habitual de un investigador, una clínica o una región geográfica en particular. La influencia de dichos factores debe reducirse y debatirse durante la interpretación de los resultados.

Tratamiento con placebo

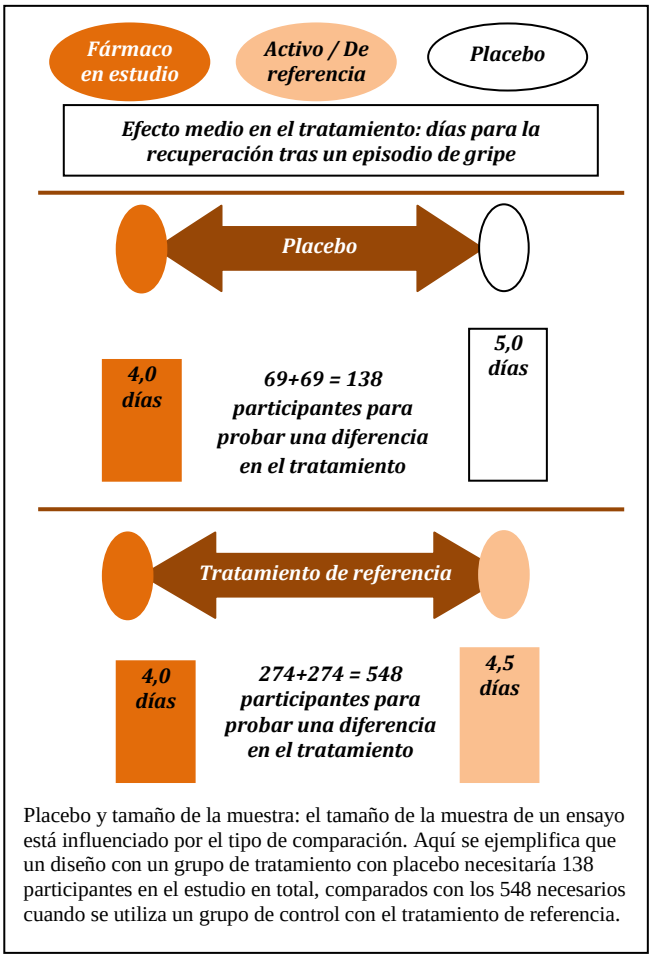
La Declaración de Helsinki establece que: *"Los beneficios, los riesgos, la carga y la eficacia de una nueva intervención deben probarse en comparación con los de la mejor intervención comprobada hasta el momento, excepto en las siguientes circunstancias: el uso de placebo, o la falta de tratamiento, es aceptable en estudios en los que no existe ninguna intervención comprobada hasta el momento, o donde por razones metodológicas sólidas desde el punto de vista científico y convincentes, el uso de placebo sea necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención, y los participantes que reciban el placebo o no reciban ningún tratamiento no estén sujetos a ningún riesgo de daño serio o irreversible. Se debe tener sumo cuidado para evitar el abuso de esta opción."*

No hay ningún problema ético con el uso de un grupo de placebo si se está probando un nuevo tratamiento para una enfermedad para la que no existe ningún tratamiento eficaz. Sin embargo, utilizar el control con placebo puede generar inquietudes éticas si hay disponible un tratamiento eficaz. Cuando se sabe que el tratamiento disponible evita daños serios, como la muerte o la morbilidad irreversible, en la mayoría de los casos es inapropiado el uso de control con placebo. Una excepción es, por ejemplo, cuando la terapia de referencia tiene una toxicidad seria y los participantes no la aceptan. Cuando un tratamiento controlado con placebo no se relaciona con daños serios, en general es seguro desde el punto de vista ético utilizar un diseño de control con placebo para el ensayo, incluso con algunas molestias, suponiendo que los participantes estén totalmente informados acerca de las terapias disponibles y las consecuencias de retrasar el tratamiento. Las opiniones acerca de la aceptación del uso de controles con placebo son de cualquier manera controvertidas. Al final, la decisión dependerá de los investigadores, los participantes y el CE. El control con placebo o sin tratamiento no significa que el participante no recibe absolutamente ningún tratamiento. Normalmente se proporciona la mejor atención de apoyo disponible, más el mismo seguimiento clínico que al grupo de tratamiento activo. Los ensayos controlados con placebo también pueden realizarse como ensayos complementarios en los que todos los participantes reciben una terapia de referencia.

Los ensayos controlados por placebo miden el efecto total logrado del tratamiento, mientras que los ensayos controlados activos, o los ensayos de comparación de la dosis, miden el efecto relativo

comparado con el de otro tratamiento. También hacen posible distinguir entre los efectos adversos ocasionados por el fármaco y por la enfermedad subyacente. Los ensayos controlados por placebo pueden detectar los efectos para el tratamiento con una muestra de menor tamaño (*ver el ejemplo a continuación*). Sin embargo, también se puede sostener que representan un ambiente artificial, por lo que producen resultados diferentes a los efectos *reales*. También se debe señalar que proporcionan poca información útil acerca de la eficacia comparativa del tratamiento de referencia.

El placebo y el tamaño de la muestra:
Supongamos que la recuperación "normal" de la gripe, sin ningún tratamiento específico para la gripe, lleva en promedio 5,0 días (*ver ilustración*). Sin embargo, cuando se utiliza el tratamiento de referencia, la duración media para la recuperación de los síntomas es de 4,5 días. Una empresa farmacéutica ha desarrollado un fármaco nuevo prometedor contra la gripe y desea proceder con un ensayo por primera vez en humanos, exploratorio, de prueba de concepto, de fase II. En teoría, el nuevo artículo en estudio es más eficaz, ya que puede reducir el número promedio de días para la recuperación a 4,0 días. Si la comparación se hace con el tratamiento de referencia, para mostrar una diferencia estadística entre los dos grupos de tratamiento, necesitamos seleccionar 274 participantes para cada uno (el cálculo se basa en ciertas suposiciones que no se describirán en detalle). Pero sólo se necesitan 69 participantes por grupo si usa la falta de tratamiento –placebo– para la comparación. En ese caso, cuando se utiliza el tratamiento de referencia como comparación, se ponen 410 participantes *adicionales* en riesgo de daño. Y sin embargo en realidad no sabemos si el artículo en estudio tiene algún efecto o si es seguro dárselo a los participantes. Entonces se pone en riesgo de daño a tres veces más participantes, y el presupuesto del ensayo puede aumentar a US$4 millones.



Placebo y tamaño de la muestra: el tamaño de la muestra de un ensayo está influenciado por el tipo de comparación. Aquí se ejemplifica que un diseño con un grupo de tratamiento con placebo necesitaría 138 participantes en el estudio en total, comparados con los 548 necesarios cuando se utiliza un grupo de control con el tratamiento de referencia.

2.4 Criterio de valoración de un ensayo clínico

Definición del criterio de valoración o desenlace de un ensayo clínico

Un criterio de valoración o de un ensayo clínico es un indicador que se mide en un participante o en una muestra tomada del participante para evaluar la seguridad y eficacia u otros objetivos de un ensayo clínico. El criterio de valoración de un ensayo puede ser de diversos tipos. La eficacia, la seguridad y la calidad de vida son los indicadores más frecuentes y con mayor aceptación:

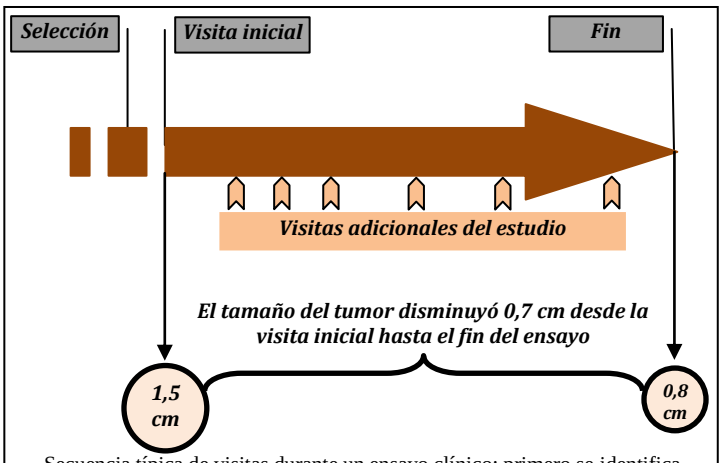
- La *eficacia* es simplemente un cálculo de cuán eficaz es el producto medicinal en estudio para eliminar o reducir los síntomas o desenlaces a largo plazo de la afección para la que se lo prueba. La eficacia puede medirse de diversas maneras, como a través de la tensión arterial, el tamaño de un tumor, la fiebre, una prueba de función hepática o el índice de masa corporal.
- La *seguridad* del tratamiento en estudio es tan importante para el ensayo como la eficacia del tratamiento. Se deben documentar todas las reacciones o eventos adversos negativos que experimente cualquier participante durante la realización del ensayo. Los investigadores monitorean las reacciones o eventos adversos para determinar la seguridad durante el

ensayo clínico. La información se utiliza para describir el perfil de seguridad del tratamiento en estudio. Los eventos adversos pueden ser leves, como reacciones locales a corto plazo y dolores de cabeza, o serios, como un accidente cerebrovascular o la muerte.

- La medición generalmente denominada *calidad de vida* (CV) en los ensayos clínicos es ahora un término bien establecido. La CV incluye el bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad. Existen mediciones amplias de la CV que no son muy específicas para una enfermedad o afección –*bienestar general*–, y hay otros cuestionarios *específicos para una enfermedad* que son más sensibles a las influencias de las enfermedades y el tratamiento. Todos los cuestionarios se deben validar adecuadamente antes utilizarlos como criterios de valoración válidos en un ensayo.

Los participantes en ensayos suelen ser evaluados por lo menos en tres momentos diferentes (*ver ilustración*):

- **Selección:** Normalmente se examina a los participantes antes de que el ensayo comience para establecer su estado de salud en relación con ciertos criterios de inclusión/exclusión en el ensayo. Esos valores de selección pueden establecerse a partir de los resultados de muestras de análisis de laboratorio, por ejemplo.
- **Visita inicial:** Una vez que un participante ha alcanzado el criterio de inclusión/exclusión, se registra el valor inicial del criterio de valoración. La visita inicial es el momento en el que empieza el ensayo, justo antes del comienzo del tratamiento.
- **Fin del ensayo:** La medición del criterio de valoración del ensayo se repite al final del ensayo. Con frecuencia el equipo de investigación compara los valores iniciales del criterio de valoración con los tomados al final del ensayo para averiguar cuán bien ha funcionado el tratamiento.



Secuencia típica de visitas durante un ensayo clínico: primero se identifica a los participantes del ensayo y se los informa acerca de los detalles del ensayo; los participantes que están de acuerdo en participar concurren a una consulta de selección; los participantes que cumplen los requisitos van a una visita inicial, en la que se registran los valores iniciales para el ensayo; los criterios de valoración del ensayo se miden al final del ensayo; las visitas adicionales son para la entrega de fármacos y su observancia, exámenes, evaluación de los criterios de valoración y registro de los eventos adversos, por ejemplo.

Un criterio de valoración de un ensayo generalmente se calcula como la diferencia entre los valores inicial y final de la medición del criterio de valoración; en algunos ensayos, los participantes continúan recibiendo seguimiento tras la visita del final del tratamiento. Por ejemplo, el diámetro del tumor se midió en 1,5 cm en la visita inicial y 0,8 cm al final del ensayo (*ver ilustración*). El diámetro del cáncer disminuyó, entonces, 0,7 cm. Los participantes visitarán el centro de estudio varias veces durante el transcurso del ensayo para buscar los medicamentos del ensayo u otros medicamentos, por ejemplo, o para que se les realicen exámenes físicos o pruebas de seguimiento (*ver ilustración*). La información sobre los eventos adversos –efectos secundarios– y la entrega u observancia del artículo en estudio generalmente se acumula continuamente durante todo el ensayo, mediante análisis de laboratorio, por ejemplo, o libros de registro en el hogar. Esa información acumulada normalmente se usa en el análisis estadístico final de la seguridad. *Los criterios de valoración primarios y secundarios* (ver a continuación) generalmente se registran o evalúan también en todas o algunas de las visitas adicionales al lugar donde se realiza el ensayo. Uno de los motivos es que si un participante desiste durante el período de ensayo activo, todavía se pueden utilizar los datos para algunos de los análisis estadísticos de los criterios de valoración. Todos los detalles de los criterios de valoración del ensayo –cómo se los evalúa, en qué momentos, cómo se los analiza, etc.– deben estar explicados con claridad en el protocolo del ensayo clínico.

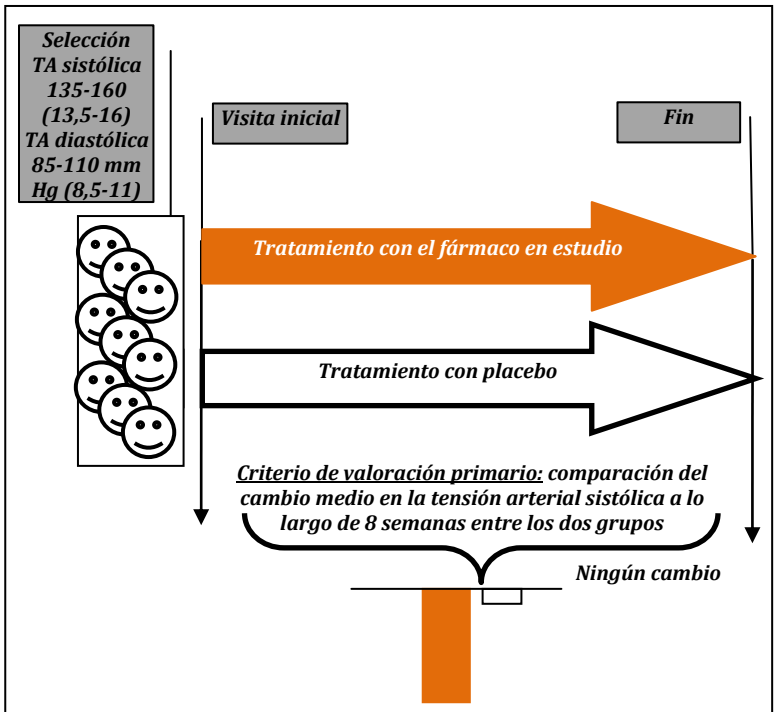
Criterios de valoración primario y secundario

El *criterio de valoración primario* de un ensayo representa la variable que proporciona la evidencia más relevante y convincente relacionada con el objetivo principal del ensayo. En general, hay una sola variable primaria, que suele ser una variable de eficacia. La seguridad puede en ocasiones ser la variable primaria, pero siempre es una consideración importante, incluso si funciona como un grupo secundario de criterios de valoración. También es posible que la variable primaria se la CV. *Seleccionar la variable primaria es una de las tareas más importantes en el diseño de ensayos clínicos, ya que es la puerta hacia la aceptación de los resultados*. Debemos generar evidencia de que la variable primaria representa una medición válida y confiable que refleja beneficios importantes y clínicamente relevantes para el tratamiento.

El criterio de valoración primario se tiene en cuenta al calcular el tamaño de la muestra. Debe estar bien definido en el protocolo, junto con los fundamentos de por qué se lo eligió, cuándo se lo medirá durante el transcurso del ensayo y cómo se llevará a cabo el análisis estadístico. No es aceptable redefinir el criterio de valoración primario una vez que el ensayo ha sido completado dado que infringe el diseño del ensayo y puede no ser ético, especialmente cuando el criterio de valoración original real era estadísticamente insignificativo entre los grupos de tratamiento.

Los criterios de valoración secundarios pueden ser mediciones que avalen el objetivo primario o mediciones de los efectos relacionados con otros objetivos secundarios. También se los debe predefinir en el protocolo, explicando su importancia y rol en la interpretación de los resultados del ensayo.

A continuación se brindan dos ejemplos basados en protocolos de ensayos reales del registro de ensayos clínicos de los EE. UU. El primero es un ensayo de fase II de hipertensión que utiliza un grupo de control con placebo, y el segundo un ensayo de fase III de cáncer con un control de tratamiento activo. Tanto los criterios de valoración primarios como secundarios están definidos con claridad, en ambos casos con un cálculo de la eficacia como criterio de valoración primario y la seguridad como el criterio de valoración secundario. El ensayo de cáncer también mencionó la CV y la economía sanitaria como criterios de valoración secundarios.



Un estudio de la seguridad y eficacia exploratorio, de fase II, de intervención, aleatorizado, doble ciego, con control de placebo y asignación paralela en la hipertensión poco controlada; 84 participantes, 22 centros y 8 semanas entre los dos grupos. (Ejemplo 1 en el texto).

Ejemplo 1: hipertensión; exploratorio de fase II; tamaño de la muestra: 84 (42/grupo); 22 centros de estudio (*ver ilustración*)

- Objetivo: determinar si el fármaco XX es seguro y eficaz en el tratamiento de la hipertensión poco controlada.
- Diseño del ensayo: ensayo de seguridad y eficacia de tratamiento, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de asignación paralela.
- Criterio de valoración primario: cambio desde la visita inicial en la tensión arterial sistólica tras 8 semanas de tratamiento en los participantes con poco control de la hipertensión.
- Criterio de valoración secundario: cambio desde la visita inicial en la tensión arterial diastólica tras 8 semanas; cambios desde la visita inicial en la actividad de la oxido-nítrico

sintasa endotelial (eNOS, por la sigla en inglés) y la disfunción endotelial tras 8 semanas y evaluaciones de seguridad.

Ejemplo 2: cáncer colorrectal; confirmatorio de fase III; tamaño de la muestra: 102 (51 por grupo); 39 centros de estudio

- Objetivo: comparar la supervivencia general en participantes con cáncer colorrectal tratado anteriormente, metastásico, con receptores del factor de crecimiento epitelial (EGFR, por la sigla en inglés), tratado con los fármacos XX1+XX2+XX3 y sólo con los fármacos XX1+XX3.
- Diseño del ensayo: ensayo de seguridad y eficacia de tratamiento, aleatorizado, abierto, de control activo, de asignación paralela.
- Criterio de valoración primario: comparar la supervivencia general entre los dos grupos de tratamiento.
- Criterio de valoración secundario: comparar las tasas de respuesta; comparar la supervivencia sin progresión; medir el tiempo para la respuesta; comparar los perfiles de seguridad; comparar la CV; realizar una evaluación financiera comparando la utilización de recursos sanitarios.

Informe de prensa, 2008: *"La FDA de los EE. UU. está considerando la posibilidad de exigir que los fármacos para la diabetes demuestren eficacia en la seguridad cardiovascular y un aumento en la esperanza de vida en lugar del control de la glucemia. Los pacientes con diabetes finalmente fallecerán por complicaciones cardiovasculares, y por lo tanto la FDA está considerando la posibilidad de insistir en medidas clínicas más directas para el beneficio del paciente en lugar de confiar en los criterios de valoración indirectos tales como el control de la glucemia. Por ejemplo, un fármaco que se aprobó teniendo en cuenta indicadores indirectos en realidad se ha vinculado a un aumento del riesgo de infarto de miocardio."*

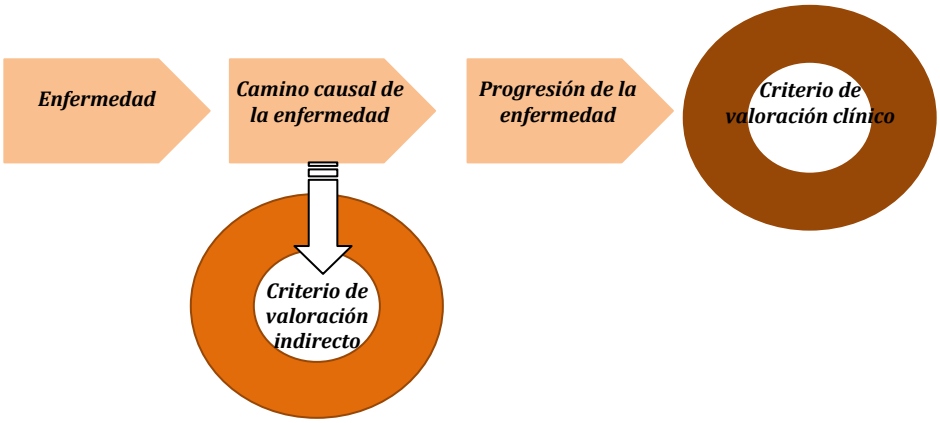
Criterio de valoración clínico o indirecto

Un criterio de valoración de un ensayo clínico debe cumplir tres criterios: (1) poder ser *medido* e *interpretado*, (2) ser *sensible* al objetivo del ensayo, y (3) tener *relevancia clínica*. El criterio de valoración puede ser clínico o indirecto.

- Un *criterio de valoración clínico* mide directamente un beneficio clínico sustancial para los participantes, por ejemplo la supervivencia o la reducción del efecto de una enfermedad.
- Un *criterio de valoración indirecto* es una medición de laboratorio o un signo físico que se utiliza como sustituto de un criterio de valoración clínicamente significativo que mide directamente cómo se siente, funciona o sobrevive un participante. Se espera que los cambios inducidos por una terapia en un criterio de valoración indirecto reflejen los cambios en un criterio de valoración clínicamente importante: es decir que debería haber una relación entre la respuesta de las medidas indirectas y la respuesta de los criterios de valoración clínicos.

Los criterios de valoración indirectos se utilizan porque pueden medirse antes, son cómodos o menos invasivos, pueden medirse con más frecuencia y pueden acelerar el proceso de aprobación. Otras ventajas son que es muy posible que su uso reduzca el tamaño de la muestra en los ensayos clínicos, acorte su duración y, así, reduzca los costos. El uso de criterios de valoración indirectos también pone a menos participantes del ensayo en riesgo de reacciones adversas al artículo en estudio.

Existen diversos ejemplos de criterios de valoración clínicos e indirectos en ensayos clínicos (*ver ilustración*). Por ejemplo, en los ensayos cardiovasculares, la tensión arterial y los niveles de colesterol se usan comúnmente como mediciones indirectas, mientras que los verdaderos criterios de valoración clínicos son el infarto de miocardio y la muerte.



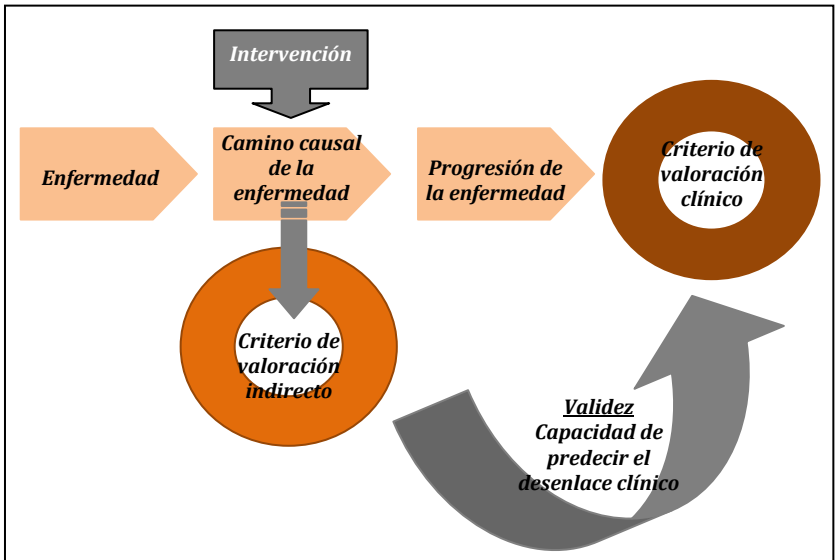
Enfermedad	Criterios de valoración indirectos	Criterios de valoración clínicos
Hipertensión	Tensión arterial	Eventos cardiovasculares
Cáncer	Tamaño del tumor	Muerte
VIH	ADN DE VIH (CD4)	SIDA/muerte
Diabetes	Glucosa en sangre	Eventos cardiovasculares
Enfermedad de Alzheimer	Imágenes cerebrales	Evaluación funcional/muerte
Osteoporosis	Densidad ósea	Fractura ósea
Vacuna	Respuesta serológica	Protección contra la enfermedad
Baja estatur	Aumento de estatura	Estatura final en la adultez

Arriba se detallan ejemplos de criterios de valoración clínicos e indirectos de ensayos clínicos específicos para una enfermedad. Los criterios de valoración clínicos miden la progresión de una enfermedad y directamente el beneficio clínico para el paciente, como la supervivencia o la cura de una enfermedad. Un criterio de valoración indirecto es un indicador del camino causal de la enfermedad y se supone que refleja y tiene relación con los criterios de valoración clínicos.

En general, el criterio de valoración clínico se adopta en el ensayo final confirmatorio a gran escala (fase III) de una nueva terapia médica, mientras que en los ensayos iniciales exploratorios (fase II) del artículo en estudio es más común el uso de criterios de valoración indirectos. La autoridad regulatoria de fármacos puede exigir el uso de un criterio de valoración clínico, en lugar de uno indirecto, como el indicador de salud más importante en un ensayo clínico para una determinada enfermedad. Pero dichos eventos son poco frecuentes, y es necesario estudiar a muchos participantes en ensayos confirmatorios. Sin embargo, en las primeras fases, exploratorias, de una nueva terapia, es común el uso de criterios de valoración indirectos. Eso reduce el tamaño de la muestra y la duración del ensayo.

Desventajas del uso de criterios de valoración indirectos

El criterio de valoración indirecto ideal es cuando todos los mecanismos de acción de la intervención en los criterios de valoración clínicos reales se logran a través del criterio de valoración indirecto (*ver ilustración*). Es esencial comprender exhaustivamente los caminos causales de la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, ¿los cambios en las mediciones de las imágenes cerebrales preceden a cambios en los criterios de valoración clínicos reales en la enfermedad de Alzheimer? La razón principal de fracaso de los



La validez de un criterio de valoración indirecto se basa en su capacidad de predecir los desenlaces clínicos. El criterio de valoración indirecto ideal es cuando todos los mecanismos de acción de la intervención en los criterios de valoración clínicos reales se logran a través del criterio de valoración indirecto. Eso no ocurre con frecuencia, y confiar en un sólo criterio de valoración indirecto que se centre en el efecto intermedio no es un camino muy seguro.

criterios de valoración indirectos es que el indicador sustituto no tiene un papel crucial en el camino del efecto de la intervención. Por ejemplo, es posible que una intervención tenga un efecto en el criterio de valoración indirecto, pero no en el criterio de valoración clínico. En última instancia, la aprobación de artículos en estudio basada en un indicador sustituto se relaciona con una extrapolación de la experiencia con los productos existentes a un artículo en estudio no probado. Ha habido muchos casos en los que se demostró que tratamientos que mostraban un efecto altamente positivo en un indicador sustituto propuesto finalmente eran perjudiciales para el desenlace del criterio de valoración clínico de los participantes. Por el contrario, existen casos de tratamientos que brindan un beneficio clínico sin un impacto apreciable en los indicadores sustitutos propuestos.

Ejemplo: criterio de valoración indirecto en el área cardiovascular

El siguiente es un ejemplo típico de un indicador sustituto que ha fracasado: Un ensayo de supresión de arritmias cardíacas (CAST, por la sigla en inglés) buscaba evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de supresión de las arritmias en participantes con arritmias ventriculares asintomáticas o levemente sintomáticas tras un infarto de miocardio. Un ensayo piloto evaluó cuatro fármacos activos (encainida, moracicina, flecainida e imipramina) comparados con placebo usando el criterio de valoración indirecto –arritmia asintomática– en 500 participantes. Según los resultados de ese ensayo piloto, en 1987 se comenzó a inscribir participantes para un ensayo a gran escala, y en menos de un año de seguimiento, se detuvieron los grupos de encainida y flecainida del ensayo debido a una triplicación de la mortalidad en comparación con el placebo. Este ejemplo sirve como ejemplo de que un fármaco puede mitigar los síntomas de una enfermedad, que representan un criterio de valoración indirecto, pero a largo plazo puede estar relacionado con un desenlace clínico negativo (en este caso, la muerte).

Las enfermedades cardiovasculares son la razón número uno de muerte prematura en adultos. Muchos ensayos clínicos a gran escala han buscado nuevos tratamientos eficaces en los que se espera prevenir el criterio de valoración clínicamente importante, como el paro cardíaco o la muerte. Un ensayo de una terapia de reducción de lípidos que utilice un criterio de valoración indirecto –concentración plasmática de lípidos– necesitará alrededor de 100 participantes por entre 3 y 12 meses. Sin embargo, si el criterio de valoración es la incidencia de eventos cardiovasculares, es necesario estudiar a miles de participantes durante muchos años. La mayoría de las terapias con fármacos tienen múltiples efectos, y, por lo tanto, confiar en un sólo criterio de valoración indirecto que se centra en el efecto intermedio no es un camino muy seguro. Una posibilidad es la de exigir que las nuevas terapias de fármacos en grandes ensayos clínicos a largo plazo evalúen sus efectos basándose en criterios de valoración clínicos. De esa manera se evita el uso de criterios de valoración indirectos, y se conocen los principales criterios de valoración de la salud antes de la comercialización. Pero ese enfoque hace más lento el proceso para la aprobación y uso clínico del artículo en estudio, lo cual constituye un problema especialmente para enfermedades serias para las que no hay un tratamiento de referencia eficaz, y puede ser muy costoso. Un enfoque alternativo, que cada vez se adopta con más frecuencia tras la obtención de la aprobación de las autoridades regulatorias de un nuevo artículo en estudio, basada sólo en criterios de valoración indirectos, es llevar a cabo ensayos de fase IV a largo plazo para evaluar el uso clínico y la experiencia de ese nuevo fármaco. Se diseñan ensayos de fase IV de alta calidad para evaluar los efectos de las terapias con el artículo en estudio en los criterios de valoración clínicos.

Con frecuencia se los llama "*grandes ensayos simples*." Cuando los nuevos fármacos ingresan al mercado, su perfil de seguridad y eficacia puede variar considerablemente del medido en ensayos clínicos llevados a cabo con sumo cuidado. En la práctica clínica diaria, esos fármacos pueden recetarse no sólo para los pacientes relativamente saludables y por lo general más jóvenes que participan en los ensayos clínicos, sino también para pacientes con múltiples enfermedades y pacientes mayores. Es posible que existan efectos secundarios poco frecuentes, imprevistos y serios que no se detecten durante el transcurso de los ensayos clínicos. Cuando sí se los detecta, su frecuencia puede no definirse con exactitud. Entonces, la seguridad y/o eficacia clínica real puede no reflejarse en los ensayos clínicos. Los "*grandes ensayos clínicos simples*" posteriores a la comercialización apuntan a identificar esas discrepancias reales entre las observaciones realizadas en la práctica médica y las realizadas durante el transcurso del ensayo clínico. Un gran ensayo simple se caracteriza por un gran tamaño de la muestra que asigna al azar a miles o decenas de miles de

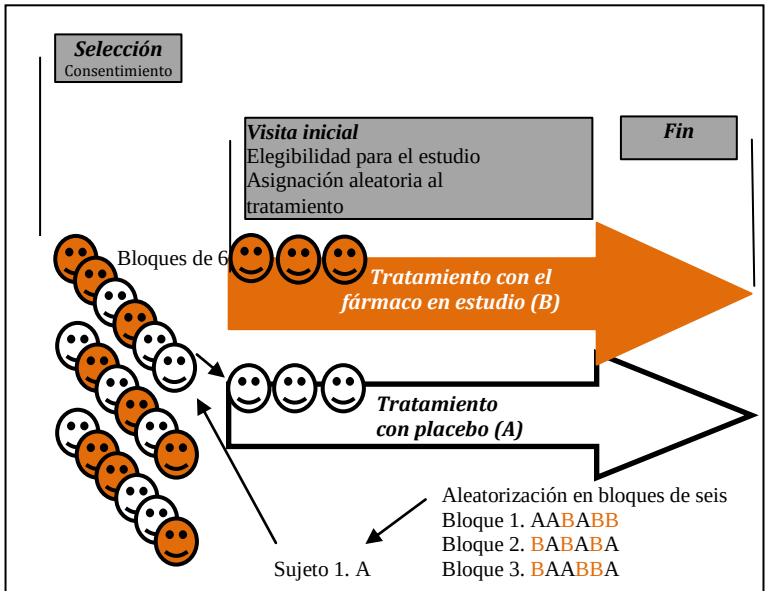
participantes a dos o varios grupos de tratamiento. Esos ensayos se simplifican al realizarse, por ejemplo, en clínicas para pacientes externos o clínicas de atención médica general establecidas, utilizando criterios de valoración simples y susceptibles de ser medidos. La preocupación principal no es la calidad de los datos, sino más bien la representatividad de la población a la que se apunta. Por ejemplo, un gran ensayo simple puede utilizarse para comparar la supervivencia de los pacientes con VIH/SIDA que reciben distintos tipos de terapias antirretrovirales. El ensayo requiere un gran número de pacientes y debe ser realizado en un ámbito de atención primaria de la comunidad. Los datos de la visita inicial pueden comunicarse por teléfono o la Internet, y lo mismo sucede con la aleatorización y la asignación de tratamientos. Los fármacos en estudio pueden enviarse por correo de un día para el otro al médico a cargo. El seguimiento está limitado a las muertes, y, nuevamente, cualquier evento adverso serio se informa por teléfono o la Internet.

2.5 Aleatorización

Existen muchas maneras en las que se pueden sesgar los resultados de un ensayo clínico a favor de uno u otro régimen de tratamiento en estudio. Las técnicas de diseño más importantes para evitar el sesgo son *la aleatorización y el enmascaramiento*, que generalmente se presentan juntos durante la preparación del ensayo. La mayoría de los ensayos siguen un enfoque de doble ciego –con los participantes y el investigador cegados–, en el que los tratamientos son empaquetados previamente, por ejemplo, por un farmacéutico, siguiendo el cronograma de aleatorización. El artículo en estudio que se entrega al centro de estudio sólo está rotulado con un número de participante y un período de tratamiento, y su apariencia es idéntica para todos los grupos de tratamiento. De esa forma, entonces, el personal del centro de estudio desconoce el tratamiento específico asignado a cualquier participante en particular.

La lista de aleatorización se prepara durante la etapa de planificación del ensayo y se entrega a la persona responsable de preparar el artículo en estudio. El artículo en estudio se envía, generalmente mediante encomienda, a los centros donde se realiza el estudio, y se lo guarda en la farmacia del hospital, una farmacia especial de investigación institucional o un casillero ubicado en el centro de estudio. Cuando un nuevo participante se ha inscripto y ha firmado el documento de consentimiento informado, recibe la siguiente secuencia de número de participante y el artículo en estudio etiquetado con el número de participante correspondiente. Ese procedimiento de entrega del artículo en estudio suele repetirse varias veces para cada participante durante el transcurso del ensayo.

La aleatorización de los participantes del ensayo reduce el sesgo de selección, que es un resultado de la inscripción preferencial de participantes específicos en un grupo de tratamiento sobre el otro. Por ejemplo, es más probable que se asignen los *participantes más sanos* al nuevo tratamiento. Es posible que sólo se inscriba a los participante con menos probabilidad de respuesta cuando se sabe que el próximo tratamiento que se asignará será el de control. La aleatorización es un método para asignar a los participantes a varios grupos o ramas del ensayo por azar. Eso hace que los grupos sean en general comparables y minimiza el sesgo. En la mayoría de los ensayos, los participantes tienen iguales probabilidades, 50%, de recibir el tratamiento activo que el de control (*ver ilustración*). La



La asignación aleatoria a un grupo de tratamiento se realiza después que se ha firmado el documento de consentimiento informado y de que se ha confirmado el cumplimiento de los requisitos de selección en la visita inicial. Aquí usamos dos bloques de seis, asignando a los participantes a uno de los dos brazos de tratamiento. El primer participante que ingresa al estudio (sujeto 1) recibe tratamiento con placebo; el segundo, placebo; el tercero, el fármaco en estudio; el cuarto, placebo; y los últimos dos participantes del primer bloque se unen el grupo que recibe el fármaco en estudio.

aleatorización habitualmente se genera por computadora antes del inicio del ensayo, por ejemplo, en bloques de seis. Cuando se utilizan bloques de seis, tres participantes se asignan al grupo de tratamiento activo y tres al grupo de control. Ese procedimiento asegura un número equilibrado de participantes entre los dos grupos.

La aleatorización debe ser realizada por un tercero no involucrado en la conducción del ensayo o el monitoreo de los datos de origen y los formularios de informe de casos. La lista de aleatorización se mantiene oculta a todas las partes durante el ensayo completo, con la excepción de la persona responsable de preparar los fármacos para el ensayo y el CMSD (en caso de eventos adversos). Debe haber una copia disponible del código de tratamiento en todo momento por si fuera necesario descifrar el código de un participante, por ejemplo, abriendo un sobre sellado o a través de un procedimiento de desciframiento electrónico realizado por teléfono.

La aleatorización puede realizarse de diversas maneras; por ejemplo, asignando un número desigual de participantes a los distintos grupos de tratamiento, asegurando que las características importantes sean similares en cada grupo. La aleatorización estratificada es un método que se utiliza para asegurar que el número de hombres y mujeres sea similar en los grupos, o que el número de participantes en una cierta etapa de la enfermedad sea similar en todos los grupos del ensayo.

2.6 Enmascaramiento

El término enmascaramiento se refiere a no informar a los *participantes, investigadores* o *evaluadores* de un ensayo acerca de la intervención asignada. El enmascaramiento debe mantenerse durante todo el transcurso del ensayo; por lo tanto, los tratamiento que se administran no deben poder distinguirse. Es posible que haya dificultades para lograr un entorno doble ciego: los tratamientos pueden variar, como la cirugía o la terapia con fármacos; dos fármacos pueden tener formulaciones distintas; el patrón de administración diaria de dos tratamientos puede ser distinto; y puede haber diversos efectos inducidos por el tratamiento. En esos casos, se puede mejorar el enmascaramiento cegando al personal del centro de estudio a los resultados de ciertas pruebas.

Sólo se debe considerar descifrar el código de un participante en particular cuando el médico del participante estima que conocer la asignación del tratamiento es esencial para la atención del participante. Todo desciframiento intencional o inintencional del enmascaramiento debe informarse y explicarse al final del ensayo, más allá de la razón por la que haya sucedido. Sin embargo, es posible que algunos profesionales del ensayo clínico estén al tanto del tratamiento real que se la administra a cada participante, como el farmacéutico que prepara los tratamientos o los miembros de un CMSD.

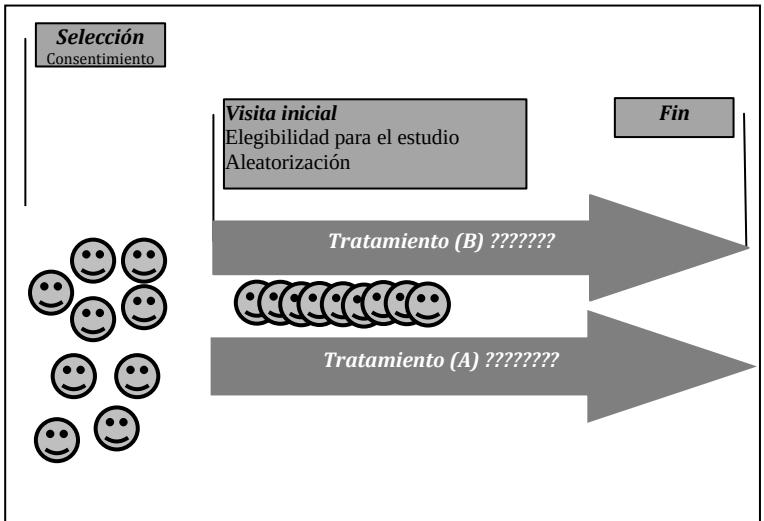
Existen diferentes niveles de enmascaramiento:

- El término *simple ciego* generalmente significa que una de las tres categorías de personas permanece sin estar al tanto de la asignación de la intervención durante todo el ensayo.
- En un ensayo *doble ciego*, tanto los participantes como los investigadores y evaluadores por lo general permanecen sin estar al tanto de la asignación de la intervención durante todo el ensayo. Sin embargo, en la investigación médica, el investigador muchas veces también realiza evaluaciones, por lo que en ese caso, el término hace referencia de manera precisa a dos categorías.
- *Triple ciego* generalmente significa un ensayo doble ciego que además mantiene un análisis ciego de los datos.

El enmascaramiento busca limitar la incidencia de sesgos en la realización e interpretación de un ensayo clínico. El conocimiento del tratamiento puede influenciar:

- La selección de participantes.
- La asignación de los participantes a un grupo de tratamiento.
- La atención a los participantes.
- Las actitudes de los participantes frente al tratamiento.
- La evaluación de los criterios de valoración.
- La gestión de las deserciones.
- La exclusión de datos del análisis.
- El análisis estadístico.

Tres de los sesgos más serios que pueden ocurrir en un ensayo clínico –*el sesgo del investigador, el sesgo del evaluador* y *el sesgo de desempeño*– se reducen con el *enmascaramiento* (*ver ilustración*):



La aleatorización reduce el sesgo de selección. El enmascaramiento del tratamiento reduce los sesgos del investigador, del evaluador y de desempeño del sujeto.

- *El sesgo del investigador* ocurre cuando un investigador favorece, ya sea consciente o inconscientemente, a uno de los grupos sobre los otros. Por ejemplo, si el investigador sabe qué grupo recibió la intervención, es posible que siga a ese grupo más de cerca y así trate a ese grupo distinto que al grupo de control, de una manera que pudiera afectar seriamente el criterio de valoración del ensayo.
- *El sesgo del evaluador* puede ser un tipo de sesgo del investigador en el que la persona que toma las mediciones de la variable del criterio de valoración tamice intencional o inintencionalmente la medición a favor de una intervención sobre otra. Los estudios que tienen criterios de valoración subjetivos o de calidad de vida son particularmente susceptibles a esta forma de sesgo.
- *El sesgo de desempeño* ocurre cuando un participante sabe que está expuesto a una cierta terapia, ya sea activa o pasiva. Por ejemplo, los síntomas de enfermedad informados por el participante mismo pueden verse como más altos en el grupo de placebo porque el participante sabe que el tratamiento no es activo. Los participantes de ese grupo también son más propensos a desistir del ensayo, generando así un sesgo de deserción entre los dos grupos.

2.7 Tamaño de la muestra

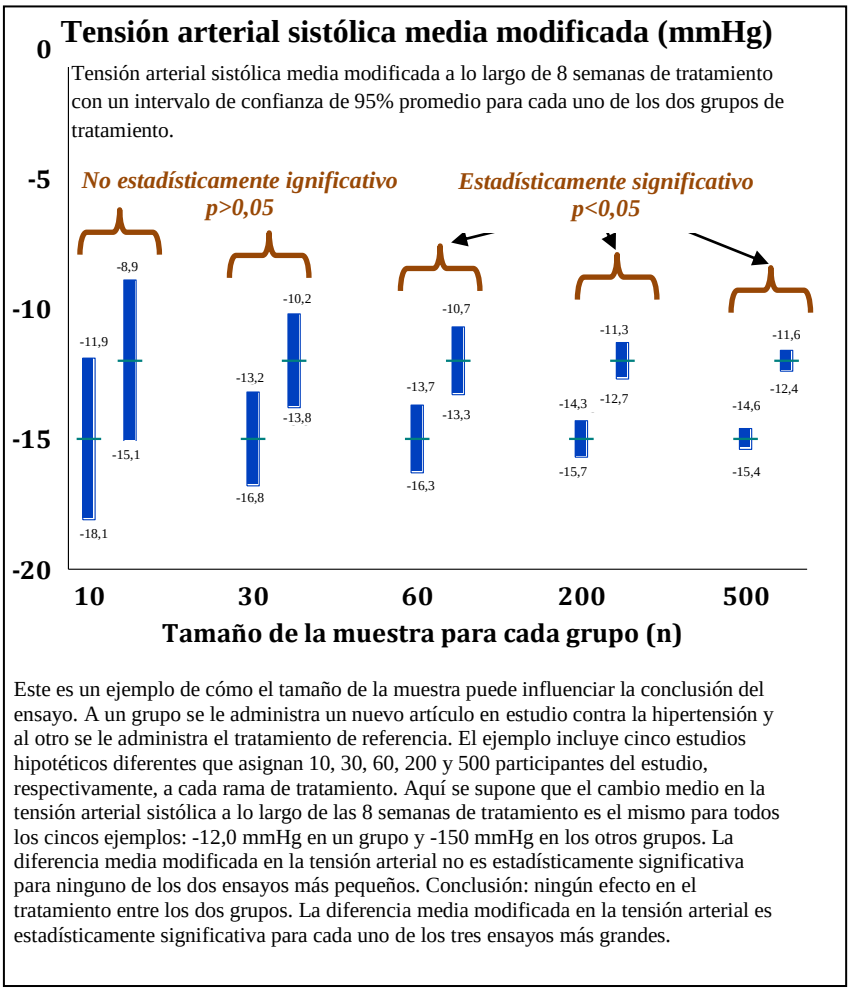
Antiguamente, antes del establecimiento de los conceptos modernos de la metodología de investigación con ensayos clínicos, muchos ensayos clínicos se hacían con una cantidad de participantes relativamente pequeña. El problema con los ensayos clínicos pequeños era que, a pesar de que indicaran una diferencia real de importancia clínica en el efecto del tratamiento entre los grupos del ensayo, no siempre podía probarse que esa diferencia fuera estadísticamente significativa. Muchos ensayos antiguos con una muestra pequeña estuvieron sujetos a resultados falsos negativos, es decir, errores de tipo II, y no se pudo realizar ninguna interpretación concluyente a partir de ellos. En la actualidad, sólo se aceptan los resultados cuando el número de participantes en el ensayo es lo suficientemente grande para proporcionar una respuesta confiable a los interrogantes tratados.

El tamaño necesario predeterminado de la muestra, especialmente para los ensayos de las últimas fases, suele establecerse teniendo en cuenta el criterio de valoración primario del ensayo. El cálculo del tamaño de la muestra suele realizarlo un bioestadístico después de que el investigador clínico ha desarrollado el protocolo del ensayo. Ese protocolo proporciona información esencial, como la hipótesis clínica, el criterio de valoración primario y la distribución estadística que representa, por ejemplo, una variable continua como la tensión arterial, o un porcentaje como la mortalidad. La ecuación seleccionada para calcular el tamaño de la muestra se basa en los valores para cada uno de los dos tipos de errores estadísticos. La *probabilidad de un error de tipo I* –un *resultado falso positivo*– en general se establece en *%*, y la *probabilidad de un error de tipo II* –un *resultado falso negativo*– tradicionalmente se establece en *10% o 20%.* El estadístico también debe conocer la diferencia en el tratamiento mínima de importancia clínica que el ensayo debe poder probar que es una diferencia estadísticamente significativa. Si, por ejemplo, deseamos mostrar una diferencia de cambio medio de

por lo menos 5 mmHg de tensión arterial entre los dos grupos de tratamiento, el tamaño estimado de la muestra debe ajustarse (aumentarse) para cualquier posible deserción de participantes, p. ej., 5% o 10%.

El cálculo del tamaño de la muestra es esencial en la etapa de planificación de un ensayo ya que constituye la base para el cálculo del costo de un ensayo y el número de centros necesarios para completar el ensayo dentro de un cierto período de tiempo. No es deseable que el número de participantes de un ensayo sea insuficiente para llegar a una interpretación concluyente de los resultados, pero tampoco es deseable gastar recursos innecesarios o poner a un número innecesariamente alto de participantes en riesgo de daño. El método para calcular el tamaño de la muestra debe indicarse en el protocolo, junto con todas las suposiciones que se hayan hecho, para que cualquiera que lo desee pueda volver a calcular y confirmar el tamaño de la muestra.

Se presenta un ejemplo hipotético (*ver ilustración*). Con una muestra de 10 o 30 participantes para cada uno de los dos grupos, la diferencia media modificada en la tensión arterial sistólica no es estadísticamente diferente entre los dos grupos. Entonces se deduce que no se pudo confirmar ninguna diferencia en el tratamiento en el ensayo que incluyó a 20 (10+10) participantes y el de 60 participantes. Sin embargo, de los otros tres ensayos hipotéticos con muestras más grandes, todos avalan la interpretación de que la diferencia en el tratamiento es estadísticamente diferente entre los dos grupos. El tamaño total de la muestra es muy distinto, variando desde 120 a 1.000 participantes.



Este es un ejemplo de cómo el tamaño de la muestra puede influenciar la conclusión del ensayo. A un grupo se le administra un nuevo artículo en estudio contra la hipertensión y al otro se le administra el tratamiento de referencia. El ejemplo incluye cinco estudios hipotéticos diferentes que asignan 10, 30, 60, 200 y 500 participantes del estudio, respectivamente, a cada rama de tratamiento. Aquí se supone que el cambio medio en la tensión arterial sistólica a lo largo de las 8 semanas de tratamiento es el mismo para todos los cincos ejemplos: -12,0 mmHg en un grupo y -150 mmHg en los otros grupos. La diferencia media modificada en la tensión arterial no es estadísticamente significativa para ninguno de los dos ensayos más pequeños. Conclusión: ningún efecto en el tratamiento entre los dos grupos. La diferencia media modificada en la tensión arterial es estadísticamente significativa para cada uno de los tres ensayos más grandes.

El cálculo del tamaño de la muestra podrá identificar el tamaño de muestra óptimo o casi óptimo para el panorama de "*que una reducción adicional en la tensión arterial sistólica de al menos 3 mmHg se considera clínicamente significativa por tener un impacto en el riesgo de obtener eventos adversos ocasionados por la hipertensión*". El tamaño estimado de la muestra necesario para llegar a una diferencia en el tratamiento estadísticamente significativa entonces sería de alrededor de 60 por cada grupo.

2.8 Fases del ensayo

Desarrollo general del fármaco

Hay un patrón bastante fijo en las etapas del proceso de desarrollo de fármacos por las que debe pasar un tratamiento en estudio antes de que pueda llegar al mercado. Antes de poder presentar una solicitud para un nuevo fármaco ante las autoridades regulatorias de fármacos, es necesario pasar de

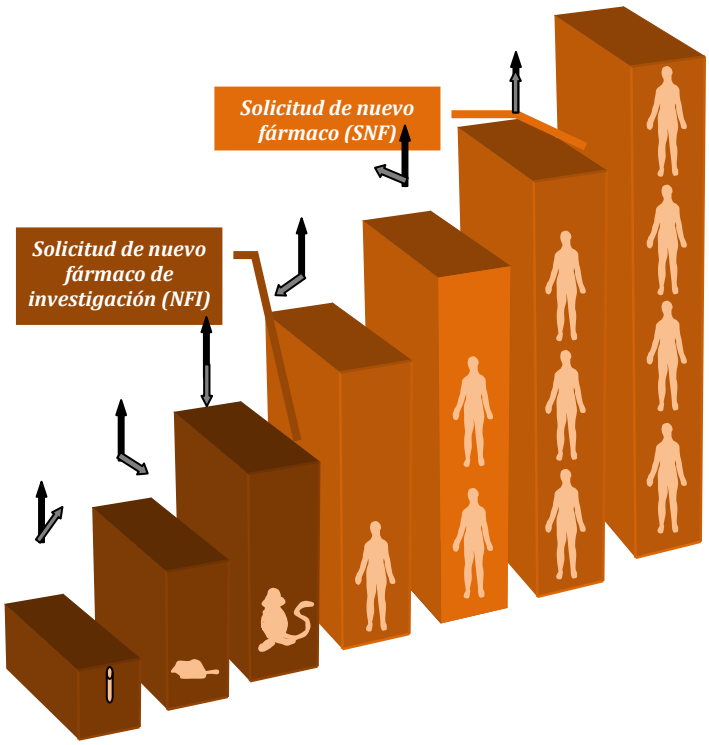
la etapa preclínica a la etapa clínica con tres fases de ensayos clínicos. La cuarta y última fase representa la investigación posterior a la comercialización.

Un ensayo clínico es una de las etapas finales de un largo y meticuloso proceso de investigación. La búsqueda de nuevos tratamiento comienza en el laboratorio, donde los científicos desarrollan y prueban por primera vez las nuevas ideas. El siguiente paso es probar un artículo en estudio –moléculas, vacunas o dispositivos médicos– en animales para ver qué efecto tiene, por ejemplo, en el cáncer en un ser viviente y si tiene efectos nocivos. Durante el desarrollo preclínico de fármacos, un patrocinador evalúa los efectos farmacológicos y tóxicos del artículo en estudio a través de técnicas *in vitro* (en latín significa *dentro del vidrio*), como las pruebas en tubos de ensayo, e *in vivo* (en latín significa *dentro del ser vivo*), como las pruebas en animales. Incluye las investigaciones acerca del metabolismo y la absorción del fármaco, la toxicidad de los metabolitos del fármaco, y la velocidad a la que el fármaco y sus metabolitos se eliminan del cuerpo.

En la etapa preclínica, la autoridad regulatoria generalmente pedirá que el patrocinador:

- Desarrolle un perfil farmacológico del fármaco.
- Determine la toxicidad aguda del fármaco en al menos dos especies de animales.
- Realice estudios de toxicidad a corto plazo que abarquen entre 2 semanas y 3 meses, dependiendo de la duración propuesta de uso de la sustancia en los ensayos clínicos propuestos.

Tras completar las pruebas preclínicas, la empresa presenta una solicitud de nuevo fármaco de investigación (NFI) ante la autoridad regulatoria de fármacos del país en el que se comercializará el producto (*ver ilustración*). La NFI proporciona los resultados de los experimentos preclínicos, la estructura química del compuesto, cómo se cree que actúa en el cuerpo, cualquier efecto tóxico descubierto durante los estudios en animales y cómo se fabrica el compuesto. La NFI también describe cómo y dónde se probará el compuesto en seres humanos. Para realizar estudios en seres humanos se necesita la aprobación de un CE independiente.



Desarrollo general del fármaco: desde el descubrimiento al uso clínico en un promedio de 12 años.

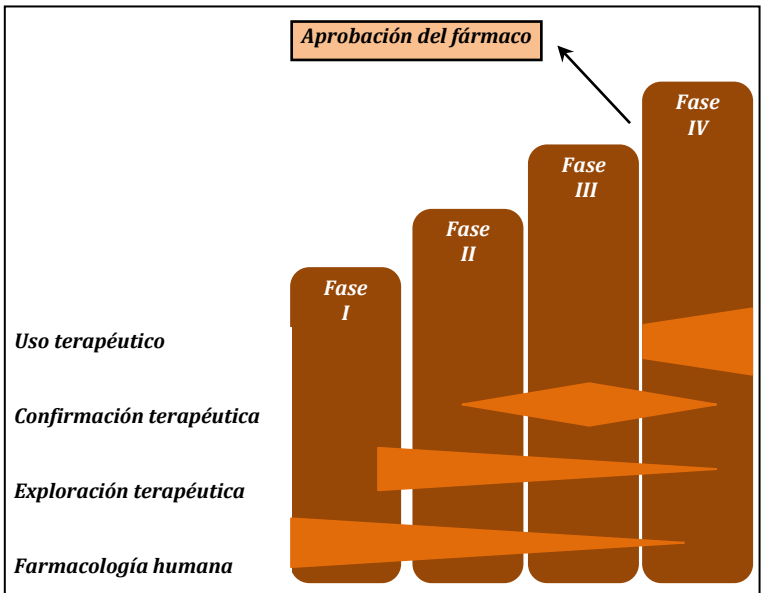
En un ensayo clínico, se usan los resultados de una muestra limitada de participantes para deducir cómo funcionará el tratamiento en una población general de participantes que necesiten tratamiento en el futuro. La mayoría de los ensayos clínicos se llevan a cabo en pasos denominados fases. Cada fase del ensayo está diseñada para descubrir diferente información. Los participantes pueden ser elegibles para estudios en diferentes fases, según su condición general, el tipo y la etapa de su enfermedad, y qué terapia han recibido previamente, si es que han recibido alguna. Se ve a los participantes con regularidad para determinar el efecto del tratamiento, y éste siempre se detiene si los efectos secundarios se vuelven demasiado serios. Tras la finalización de las pruebas clínicas, la empresa informa todos los hallazgos de los ensayos preclínicos y clínicos del artículo específico en estudio. Si los resultados demuestran claramente la seguridad y eficacia, la empresa presenta una solicitud de nuevo fármaco (SNF) ante la autoridad regulatoria de fármacos. La solicitud incluye todos los

resultados obtenidos. Transcurre un año o más hasta que se conoce el desenlace de una revisión de una presentación de SNF.

Nociones básicas acerca de las fases de ensayo

La clasificación de las fases de los ensayos propuesta por la ICH –en la Guía E8 de la ICH– se basa en el objetivo del ensayo y no es sólo un número consecutivo del I al IV: farmacología humana, exploración terapéutica, confirmación terapéutica y uso terapéutico.

Por otra parte, el desarrollo de fármacos tradicionalmente comprende cuatro fases diferentes (fases I-IV), (*ver ilustración*). Pero es importante comprender que esas cuatro fases no necesariamente deben seguir una secuencia y su inclusión no es obligatoria en el plan de desarrollo de un producto medicinal. Además, en algunos casos la fase de desarrollo no proporciona una base adecuada para la clasificación de los ensayos clínicos, porque un ensayo puede combinar diversas fases con diversos objetivos fundamentales. A pesar de eso, la clasificación en fases I-IV sigue siendo la única reconocida a nivel general y adoptada globalmente. Debido a sus características de múltiples objetivos, muchas veces los ensayos se rotulan no sólo como de fase I, por ejemplo, sino como de principio de la fase I (IA) o final de la fase I (IB), o tal vez como de fase I/II o fase II/III, dado que buscan estudiar varios aspectos fundamentales distintos. La investigación de farmacología humana no está restringida a los ensayos de fase I. Puede ser un objetivo del ensayo incluso después de que el fármaco se ha lanzado al mercado o en ensayos de fase IV (*ver ilustración*). Lo mismo sucede con los ensayos confirmatorios y exploratorios; éstos también pueden ser un objetivo en distintas fases de ensayo.



La investigación de farmacología humana no está restringida a los ensayos de fase I. La farmacología humana puede ser un objetivo de ensayo incluso después de que el fármaco se ha lanzado al mercado o en ensayos de fase IV. Lo mismo sucede con los ensayos confirmatorios y exploratorios; éstos también pueden ser un objetivo en distintas fases de ensayo.

El número de ensayos de fases I a IV por artículo en estudio varía según cada compuesto y especialmente según el área terapéutica. Se realizan un promedio de entre 25 y 35 ensayos para un sólo artículo en estudio, con más ensayos en las primeras fases que en las últimas. La variación entre los fármacos y las áreas terapéuticas es grande, por lo que no es sencillo presentar todos los casos posible, pero un cálculo promedio realista es la realización de 20 ensayos de fase I, cuatro ensayos de fase II, tres ensayos de fase III y dos ensayos de fase IV, lo cual suma un total de 29 ensayos para un sólo artículo en estudio. El número promedio de participantes incluidos en todos los ensayos de un sólo artículo en estudio es de 2.000, con alrededor de un 10% de voluntarios sanos y el resto principalmente pacientes con la enfermedad estudiada. Los datos están basados en la base datos de ensayos clínicos disponible al público de GlaxoSmithKline.

Se calcula que la industria necesita identificar alrededor de 50.000 centros para unos 2.500 ensayos cada año. La mayoría de esos ensayos son de fase I. Se los puede relacionar con un mayor riesgo de daño que los ensayos de las últimas fases, y por lo tanto se los realiza en unidades especiales para ensayos de fase I en zonas de ensayos clínicos establecidas. Debe notarse que la mayor parte de los ensayos de fase I son simples e implican un bajo riesgo de daño. Los ensayos de fase III son confirmatorios y tienen el mayor tamaño de muestra y, por lo tanto, el mayor número de investigadores y centros. Son el tipo predominante de ensayo tanto en las zonas de ensayos establecidas como las emergentes, muchas veces realizados en clínicas para pacientes externos o guardias. Los CE de las zonas emergentes suelen revisar los ensayos con predominio de

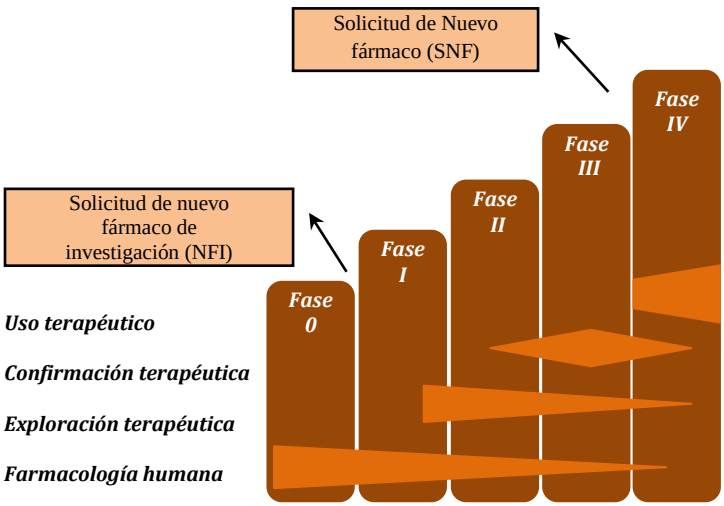
características de las últimas fases: el tipo de ensayo confirmatorio que apunta a comparar el artículo en estudio con el tratamiento de referencia. Dichos ensayos tienen con frecuencia otros objetivos, como la farmacología humana y la investigación exploratoria en grupos de nuevas edades o enfermedades. También es posible que se ocupen del uso terapéutico basándose en criterios de valoración de seguridad, el mejoramiento de la calidad de vida y las comparaciones económicas con los tratamientos de referencia disponibles.

Ensayos de fase 0

En los últimos años, ha surgido un nuevo término respecto de las fases de ensayo: el llamado ensayo de fase 0 (*cero*) o de microdosificación (*ver ilustración*). Todavía no se los utiliza con frecuencia, pero es posible que se conviertan en una herramienta importante para el estudio de algunos elementos esenciales de la farmacología humana hacia la última parte de la fase de desarrollo preclínico de fármacos. Dichos estudios preceden, por lo tanto, a los ensayos tradicionales de farmacología humana de fase I de aumento de dosis, seguridad y tolerancia que normalmente inician un programa de desarrollo de un fármaco clínico. El concepto de los ensayos de fase 0 es que son un paso intermedio entre la investigación *preclínica* y los estudios de fase I, en los que un pequeño número de voluntarios humanos utiliza pequeñas dosis de un artículo experimental en estudio para que haya un bajo riesgo de toxicidad. Un ensayo de fase 0 no tienen ninguna intención terapéutica; el objetivo es la farmacología humana, más que identificar cualquier efecto tóxico. Como los participantes reciben dosis por debajo de las terapéuticas, su riesgo de daño es mucho menor que en los ensayos convencionales de fase I, pero de todas maneras es necesario un cuidadoso monitoreo.

> Informe de prensa, 2006: *"Hay buenas noticias para los investigadores, ya que la FDA ha aprobado la realización de pruebas con pequeñas cantidades de fármacos experimentales en seres humanos. La aprobación de ensayos clínicos con pequeñas cantidades de fármacos será muy útil para los investigadores para comprender el camino del fármaco en el cuerpo y su eficacia. Si se demuestra que el artículo en estudio es eficaz en pequeñas cantidades, los investigadores pueden continuar con un ensayo clínico de fase I."*

El fundamento científico de los ensayos de fase 0 es descubrir si el nuevo fármaco es capaz de modular su objetivo deseado en humanos, identificando su distribución en el cuerpo, o describiendo el metabolismo de un fármaco. Ese conocimiento es muchas veces crítico en el desarrollo de fármacos y puede evitar ensayos más grandes de fase I y II en fármacos que han mostrado propiedades farmacológicas desfavorables. Sin embargo, los resultados de los ensayos de fase 0 no siempre predicen la farmacología humana para la dosis a la que se apunta. Probablemente esa es la razón principal por la que la microdosificación todavía no se ha vuelto muy popular, dado que puede hacer que se finalice incorrectamente el desarrollo de un artículo de estudio.



En los últimos años, se ha incorporado una nueva fase de ensayos clínicos. Los ensayos de fase 0 (cero) o microdosificación se realizan entre la fase de desarrollo preclínico y clínico.

Se afirma que el uso de la microdosificación reduce los costos generales del desarrollo de un fármaco porque las cantidades micrográmicas del compuesto que se requieren no necesitan aumentarse a un nivel de fabricación costoso y que demanda mucho tiempo. Otros argumentos a favor de su uso es que se necesitan menos estudios en animales para avalar los estudios de microdosificación,

comparados con los ensayos de fase I, por lo hay ventajas tanto desde el punto de vista ético como desde el financiero.

Dado el diseño y propósito de los ensayos de fase 0, puede haber pocas expectativas de beneficios directos o indirectos a partir de ellos, como en el caso de los ensayos de fase I. Los ensayos de fase 0 deben ser revisados por expertos en farmacología clínica y toxicología. Además, deben ser realizados sólo en unidades de investigación especiales para eso y experimentadas, como unidades de internación de fase I de alta calidad.

La ICH ha lanzado recientemente (junio de 2009) una norma –*M3(R2)*– que también fue aceptada por la Unión Europea. Incluye algunos lineamientos acerca de los ensayos con microdosificación, describiendo que el objetivo de la microdosificación, o más bien de los "*ensayos exploratorios*", es recopilar datos en seres humanos en la primera parte del desarrollo, al igual que información acerca de las características del posible compuesto. Esos estudios no buscan investigar los efectos terapéuticos o la seguridad, y la dosificación debe limitar la exposición de los seres humanos, concretamente menos de 100 µg o menos de 1/100º de la dosis farmacológica activa.

Ensayos clínicos de fase I / Farmacología humana

Un ensayo de farmacología humana es generalmente un ensayo de fase I, que representa la primera etapa de pruebas en seres humanos. Los ensayos clínicos de fase II a IV también tienen componentes de farmacología humana, pero no se tratarán en esta sección. Como se explicó en otras partes de esta Guía, ciertos ensayos de fase I suelen relacionarse con un mayor riesgo de daño que cualquier otro ensayo, especialmente los ensayos llamados de *primera vez en humanos* y los de *aumento de dosis*. Esos estudios suelen llevarse a cabo en pequeñas poblaciones de seres humanos sanos para determinar específicamente la *toxicidad, absorción, distribución, metabolismo, eliminación, duración de la acción, interacciones con otros fármacos e interacciones con alimentos de un fármaco*.

Aunque el tratamiento habrá sido probado ampliamente en laboratorio y en estudios en animales, los efectos secundarios en los participantes no pueden conocerse por completo con antelación. Por ese motivo, los estudios de fase I puede implicar importantes riesgos. Dichos ensayos suelen llevarse a cabo en clínicas de internación especiales para eso, en las que los participantes pueden ser observados por el personal a tiempo completo, por lo general hasta que hayan transcurrido varias semividas del fármaco (*ver ilustración*).

Alrededor del 20% del total de ensayos de fase I se llevan a cabo en pacientes en lugar de voluntarios sanos. El motivo es que algunos fármacos son demasiado tóxicos –p. ej., los fármacos contra el cáncer– para administrarlos en participantes sanos. Esos ensayos de fase I pueden proporcionar alguna información temprana acerca de la eficacia basada en criterios de valoración indirectos.

Por ejemplo: un fármaco en desarrollo de una empresa alemana se probó en 2006 en una unidad comercial de fase I en Londres. La información *preclínica*, incluso estudios con alta dosificación en primates, no indicó ninguna inquietud acerca de la seguridad, pero el fármaco en estudio apuntaba al sistema inmune, lo que debería haber generado inquietudes. Pero en ese ensayo realizado *por*

primera vez en humanos, seis voluntarios sanos recibieron simultáneamente dosis del fármaco en estudio y en el transcurso de unos minutos todos experimentaron un respuesta inflamatoria sistémica. Todos sufrieron insuficiencias de múltiples órganos y necesitaron asistencia mecánica. Afortunadamente, todos se recuperaron por completo o con secuelas tras algunas semanas de atención hospitalaria. La revisión del incidente reveló que el patrocinador y el proveedor de la unidad comercial de fase I habían seguido todas las normas en el momento respecto de las pruebas *preclínicas* y la realización de ensayos de fase I. Los efectos secundarios no podrían haberse previsto, y no se identificó ninguna mala conducta que pudiera haber causado el evento. El evento provocó una gran cobertura por parte de los medios de comunicación y finalmente también llevó a la creación de nuevas normas en Europa para la realización de ensayos de fase I. Las nuevas normas hacen hincapié en la dosificación consecutiva, es decir, comenzar la dosificación en un sólo participante. También insiste en el uso de una guardia hospitalaria o unidad de cuidados intensivos (UCI) especial para ensayos de fase I con un muy alto riesgo de daño.

El incidente de Londres fue muy poco habitual. La mayoría de las unidades de pruebas de fase I establecidas no experimentan efectos adversos serios (EAS) que necesiten la atención médica de los participantes del ensayo en una UCI. Sin embargo, dado que siempre hay riesgos imprevistos durante la fase inicial de pruebas clínicas, el CE debe asegurarse de que se cuente con todos los aspectos de seguridad posibles por si sucede una reacción inesperada con EAS.

Ensayos de fase I / Evaluación de riesgos / Gestión de farmacología humana

Los riesgos de ocasionar daños a los participantes deben evaluarse completamente antes de cada ensayo de fase I, especialmente durante la transición desde la etapa preclínica al ensayo realizado por primera vez en humanos. El patrocinador del ensayo debe hacer que la información preclínica sea revisada por expertos con antecedentes técnicos, científicos y clínicos. Al evaluar el riesgo de daño, el experto o los expertos designados por el patrocinador deben tener en cuenta todos los aspectos del fármaco en estudio, como la clase, originalidad, especificidad para la especie, modo de acción, potencia, relación dosis-respuesta y concentración-respuesta en cuanto a la eficacia y la toxicidad, y vía de administración. Los siguientes tipos de ensayos de fase I normalmente se consideran de *alto riesgo*:

1. Ensayos realizados *por primera vez en humanos*
2. A continuación se mencionan los ensayos con una nueva población, nueva dosis o nueva formulación de un artículo en estudio que se considera un *producto biológico de alto riesgo*:
    - Cualquier agente que puede causar una alteración seria de los sistemas vitales del cuerpo.
    - Agentes con acción agonista y simuladora.
    - Agentes nuevos o mecanismos de acción para los que no hay experiencia previa.
    - Especificidad para la especie, que dificulte o imposibilite la evaluación de riesgos preclínica.
    - Alta potencia, p. ej., en comparación con un ligando natural.
    - Agentes multifuncionales, p. ej., anticuerpos bivalentes.
    - Objetivos de asociación celular.
    - Objetivos que esquivan los mecanismos de control normales.
    - Objetivos del sistema inmune.
    - Objetivos en sistemas con posibilidad de una gran amplificación biológica *in vivo*.

Gestión del riesgo clínico: La Asociación de la Industria Farmacéutica Británica (ABPI, por las siglas en inglés) publicó una norma para los ensayos clínicos de fase I en 2007, que incluye lineamientos detallados para la gestión de diversos aspectos de los ensayos. Algunos de esos aspectos son, entre otros:

- Dosis inicial, aumentos en la dosis, administración de las dosis.
- Registros de seguridad de los ensayos de fase I.
- Requisitos de un protocolo.
- Procedimientos del ensayo.
- Asuntos administrativos tales como los contratos entre el patrocinador y el investigador.
- Ubicación, construcción, espacio, instalaciones y personal.

- Asuntos relacionados con los participantes del ensayo: captación, obtención del consentimiento informado, selección.

Además de la Norma de la ABPI, se deben tener en cuenta algunos otros asuntos de gestión de riesgos, como:

- El patrocinador debe establecer un comité independiente de monitoreo y seguridad de datos para que evalúe en intervalos los datos de seguridad y recomiende al patrocinador continuar, modificar o detener el ensayo.
- El primer participante debe recibir la prueba en una guardia hospitalaria cercana a la UCI.
- La dosificación debe hacerse generalmente por la mañana, p. ej., 8:00 a.m.
- Un médico debe permanecer en la guardia hospitalaria o unidad de fase I durante las primeras 24 horas desde el comienzo de cada ensayo.
- Debe haber personal disponible que cubra los turnos nocturnos del equipo de resucitación en la guardia hospitalaria o unidad de fase I. El equipo de resucitación debe prever estabilizar al participante antes del traslado a la UCI.

Luego del incidente de fase I en Londres, la Agencia Europea de Medicamentos desarrolló una norma para los ensayos de fase I (EMEA/CHMP/SWP/294648/2007). Dicha guía trata la esencia de la fase I. *"Identifica factores que influencian los riesgos de nuevos productos medicinales de investigación y considera aspectos de la calidad, estrategias de pruebas clínicas y no clínicas, y diseños para ensayos realizados por primera vez en humanos. Se proporcionan las estrategias para mitigar y gestionar los riesgos, incluso el cálculo de la dosis inicial que se usará en seres humanos, el aumento subsiguiente de la dosis, y la realización del ensayo clínico." "Los aspectos principales del ensayo deben estar diseñados para mitigar esos factores de riesgo, incluyendo: la población del estudio, el lugar en el que se realiza el ensayo, la vía y el ritmo de administración de la primera dosis, el número de participantes por incremento de dosis (cohorte), la secuencia y el intervalo entre la dosificación de participantes dentro del mismo cohorte, los incrementos de aumento de la dosis, el cohorte de transición a la siguiente dosis, las normas para la detención del ensayo, la asignación de responsabilidades respecto de las decisiones acerca de la dosificación de los sujetos y el aumento de las dosis."*

Ensayos clínicos de fase II/Exploración terapéutica

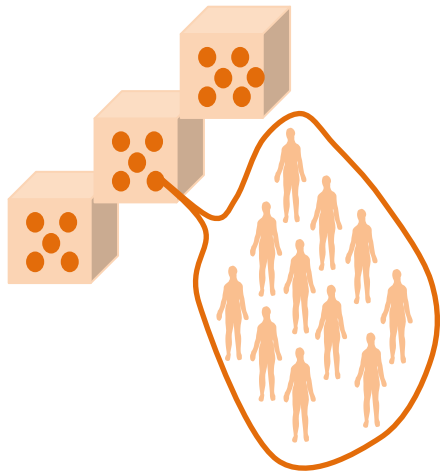
Tras haber completado con éxito la fase I, un fármaco experimental pasa a ser evaluado para conocer su seguridad y eficacia en una población más grande de personas afectadas por la enfermedad o afección para la que se desarrolló el fármaco. Si una porción significativa de los participantes del ensayo de fase II responden al tratamiento, se considera que el tratamiento es activo. El objetivo es evaluar la eficacia del fármaco en alrededor de 3 a 6 ensayos de fase II en los que participen unos 200 a 600 participantes. Los estudios son bastante cortos, durando por lo general varias semanas o meses. Además de la efectividad, consideran la seguridad del fármaco y necesitan un cuidadoso monitoreo de cada participante. Con frecuencia se usan criterios de valoración intermedios –criterios de valoración indirectos–, en lugar de clínicos, ya que el objetivo es mostrar alguna señal de eficacia –*prueba de concepto*– más que demostrar la eficacia.

Los ensayos de fase II buscan principalmente *explorar* la eficacia terapéutica en los pacientes a los que se apunta. También buscan calcular la *dosis apropiada* para los estudios subsiguientes y proporcionar una base para el diseño, los criterios de valoración y las metodologías relacionadas de ensayos confirmatorios. Los ensayos de fase II utilizan diversos diseños de ensayos, mientras que los ensayos subsiguientes generalmente se aleatorizan usando controles simultáneos para evaluar la eficacia del fármaco en estudio y su seguridad para una indicación terapéutica en especial. Los ensayos de fase II suelen realizarse en grupos pequeños y bien definidos de participantes, lo que lleva a una población relativamente homogénea.

Un objetivo importante de los ensayos exploratorios es *definir la(s) dosis* y la formulación para los ensayos de fase II y III subsiguientes. Para eso se pueden utilizar diseños de ensayos clínicos de aumento de dosis, y estudios posteriores pueden confirmar la relación dosis-respuesta para la indicación específica. Los ensayos de fase II también son importante para evaluar los *posibles*

criterios de valoración del ensayo, los régimenes terapéuticos, los medicamentos concomitantes, y las poblaciones a las que se apunta, p. ej., por edad, sexo y etapa o grado de la enfermedad.

Según 3.295 ensayos clínicos de fase II patrocinados por la industria registrados en el registro de ensayos clínicos de los EE. UU. (octubre de 2005 a julio de 2009), el tamaño medio de la muestra fue de 179,1 participantes, el promedio de centros de 16,2 y el promedio de países participantes de 2,7 (*ver ilustración*). Un 72,6% de todos los ensayos de fase II adoptó la aleatorización, el 55,9% fue doble ciego, y el 66,5% se estudió tanto la seguridad como la eficacia. En el 31,8% de los ensayos se usó un grupo de control con placebo, y en el 13,8% un grupo de control activo. Aproximadamente un tercio de los ensayos no brindaron información acerca del diseño del ensayo, pero se incluyeron al calcular los porcentajes mencionados.



Un típico ensayo de exploración terapéutica/de fase II patrocinado por la industria: aleatorizado, doble ciego, con criterios de valoración tanto de eficacia como de seguridad, en tres países, con 16 centros y 11 participantes por centro.
Nota: Éste es sólo un ejemplo y no es de ningún modo representativo de todos los ensayos de fase II.

Informe de prensa, 2009: *"Array Bio Pharma Inc. ha anunciado hoy su análisis preliminar de los resultados de un análisis que examinó un inhibidor de la MEK en un ensayo clínico de fase II de 12 semanas con 201 participantes. Los participantes tenían artritis reumatoidea activa que no respondía completamente al metotrexato. Dicho estudio incluyó un grupo de placebo y tres grupos con dosis diferentes del fármaco en estudio, todos con antecedentes estables de metotrexato. Ninguno de los grupos de tratamiento demostró una tasa de respuesta estadísticamente significativa en comparación con el grupo de placebo en 12 semanas."*

Informe de prensa, 2009: *"Auxilium Pharmaceuticals, Inc. anunció hoy que The New England Journal of Medicine (NEJM) ha publicado el ensayo clínico fundamental de fase III de los tendones I de la Empresa de un novedoso tratamiento biológico único en su clase para tratar la contractura de Dupuytren sin intervención quirúrgica. El estudio de tendones I es el ensayo clínico prospectivo más grande realizado hasta ahora en el campo de la contractura de Dupuytren. El tratamiento en estudio redujo significativamente el ángulo de contractura en los participantes con contractura de Dupuytren tanto en sus articulaciones metacarpofalángicas como en las interfalángicas proximales, con respuestas clínicamente significativas tanto en las contracturas más serias como en las menos serias."*

Ensayos clínicos de fase III/Confirmación terapéutica

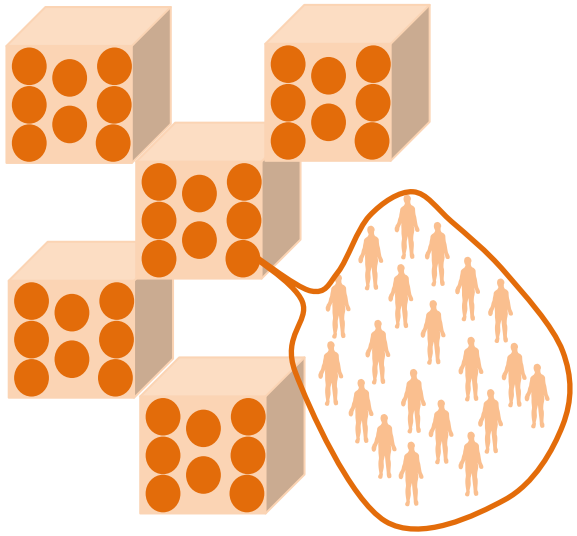
Tras demostrar que un fármaco es razonablemente eficaz, se lo debe comparar con los tratamientos de referencia actuales para la afección pertinente en un gran ensayo que implique un número considerable de participantes. Los ensayos de fase III –grandes ensayos controlados aleatorizados– suelen contar con entre 500 y 3.000 participantes. En algunos casos, como en los ensayos preventivos –p. ej., los ensayos de vacunas, de osteoporosis y cardiovasculares– el número necesario de participantes puede ascender a 20.000.

Generalmente hay más de un ensayo de fase III debido a las diferentes indicaciones. La duración puede variar de una semana a varios años. Por ejemplo, un ensayo de fase III para el tratamiento de la gripe puede durar menos de una semana para un sólo participante del ensayo, mientras que un ensayo de fomento del crecimiento en niños puede durar 10 años, es decir, hasta que se alcance la estatura final de la adultez.

El objetivo principal de un ensayo de fase III confirmatorio es *demostrar o confirmar el beneficio terapéutico* a través del uso de criterios de valoración clínicos importantes, en lugar de criterios de valoración indirectos. Dichos ensayos están diseñados para confirmar la evidencia previa recopilada durante la fase exploratoria de pruebas clínicas, es decir, que el fármaco es seguro y eficaz para su uso en la indicación y población de pacientes específicas. Esos estudios proporcionan la base para la aprobación para el lanzamiento al mercado.

Otros objetivos pueden ser el de estudiar las *poblaciones extendidas de pacientes* de un artículo en estudio, en *diferentes etapas de una enfermedad*, o como una *terapia de combinación* con otro fármaco.

Según 3.357 ensayos clínicos de fase III patrocinados por la industria registrados en el registro de ensayos clínicos de los EE. UU. (octubre de 2005 a julio de 2009), el tamaño medio de la muestra fue de 783,2 participantes, el promedio de centros de 40 y el promedio de países participantes de 4,7 (*ver ilustración*). Un 77,6% adoptó la aleatorización , el 57,8% fue doble ciego, y el 67,6% estudió tanto la seguridad como la eficacia. En el 28,3% de los ensayos se usó un grupo de control con placebo, y en el 23,8% un grupo de control activo. Aproximadamente un tercio de los ensayos no brindaron información acerca del diseño del ensayo, pero se incluyeron al calcular las estadísticas mencionadas.



Un típico ensayo de exploración terapéutica/de fase III: aleatorizado, doble ciego, con criterios de valoración tanto de eficacia como de seguridad, en cinco países, con 40 centros y 20 participantes por centro.
Nota: Éste es sólo un ejemplo y no es de ningún modo representativo de todos los ensayos de fase III.

Ensayos clínicos de fase IV/Uso terapéutico

Los ensayos de uso terapéutico/fase IV comienzan después de que un fármaco ha sido aprobado para su distribución o comercialización. En los ensayos de fase IV o de vigilancia posterior a la comercialización, se realiza la vigilancia de la seguridad –*fármacovigilancia*– y se proporciona soporte técnico continuo de ese fármaco. Otros ensayos de fase IV apuntan a estudiar la eficacia del tratamiento tras la aprobación. Dichos ensayos se están volviendo cada vez más frecuentes y representan un área del *investigación de resultados*. En el pasado, los ensayos de fase IV solían ser *ensayos de marketing* con el objetivo de presentar un nuevo fármaco a un nuevo mercado. Dichos ensayos tenían poco valor científico debido a la falta de un buen diseño del estudio como también de garantía de la calidad, y actualmente no se los consideraría ensayos sólidos desde el punto de vista ético.

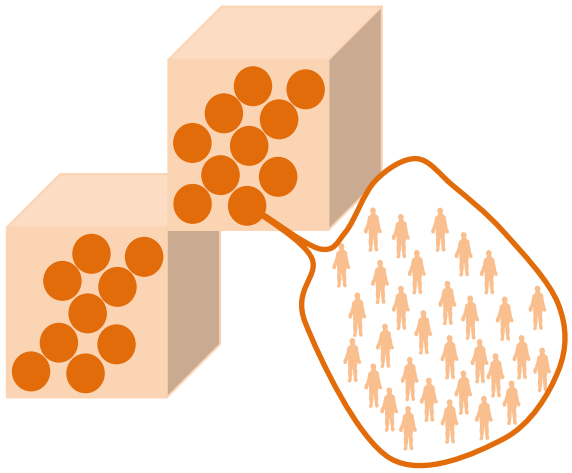
Algunos medicamentos como la cerivastatina, comercializada con las marcas Baycol y Libopay, la troglitazona y el rofecoxib, conocidos como Rezulin y Vioxx respectivamente, se aprobaron para la venta, pero luego debieron retirarse del mercado debido a los serios riesgos para la salud que provocaban en los pacientes. Así, esos ensayos de fase IV suelen ser exigidos por las autoridades regulatorias, o el patrocinador puede llevarlos a cabo de manera voluntaria.

Informe de prensa, 2006: *"El rol de la investigación clínica independiente en las pruebas de fase IV debería ser alentado y apoyado por la FDA. Existen demasiados agentes farmacológicos que han ingresado a la práctica clínica para los que ciertos desenlaces considerables y que podían poner en riesgo la vida sólo se reconocieron después de que un gran número de participantes habían sido tratados. El ejemplo reciente de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 es un caso ilustrativo de alto perfil. El reconocimiento de los efectos tóxicos inducidos por los fármacos en ciertas poblaciones de participantes o con ciertos régimenes aumentados de dosificación deben reflejarse en la práctica clínica lo antes posible para optimizar la seguridad de los participantes."*

Los ensayos de uso terapéutico no son necesarios para la aprobación, pero se los considera importante para optimizar el uso del fármaco. Algunos ejemplos son los estudios de interacciones adicionales entre fármacos, los estudios de seguridad o de respuesta a la dosis, y los estudios diseñados para avalar el uso bajo la indicación aprobada, p. ej., estudios de morbimortalidad.

Los ensayos posteriores a la comercialización también pueden ser sumamente importantes para explorar *nuevos usos* de una terapia, como también para comprender completamente la capacidad y los usos de un fármaco. Tras la aprobación inicial, el desarrollo del fármaco puede continuar con estudios de *indicaciones nuevas o modificadas, nuevos régimenes de dosificación y nuevas rutas de administración o poblaciones adicionales de pacientes*. Si se estudia una nueva dosis, formulación o combinación, es posible que se indiquen nuevos estudios de farmacología humana, para lo que sería necesario un nuevo plan de desarrollo. Esos nuevos estudios terapéuticos de un fármaco aprobado son responsabilidad de la autoridad regulatoria de fármacos, igual que los ensayos de fase II o III previos a la comercialización.

Según 1.221 ensayos clínicos de fase IV patrocinados por la industria registrados en el registro de ensayos clínicos de los EE. UU. (octubre de 2005 a julio de 2009), el tamaño medio de la muestra fue de 605,7 participantes, el promedio de centros de 18,7 y el promedio de países participantes de 2,3 (*ver ilustración*). Un 64,8% de ellos adoptó la aleatorización , el 35,6% fue doble ciego, y en el 54,5% estudió tanto la seguridad como la eficacia. En el 14,9% de los ensayos se usó un grupo de control con placebo, y en el 24,2% un grupo de control activo. Aproximadamente un tercio de los ensayos no tenían información acerca del diseño del ensayo, pero se incluyeron al calcular las estadísticas mencionadas. Cabe destacar que no todos los ensayos de fase IV estaban registrados, lo cual deja algunas dudas acerca de la validez de los datos presentados en este párrafo.

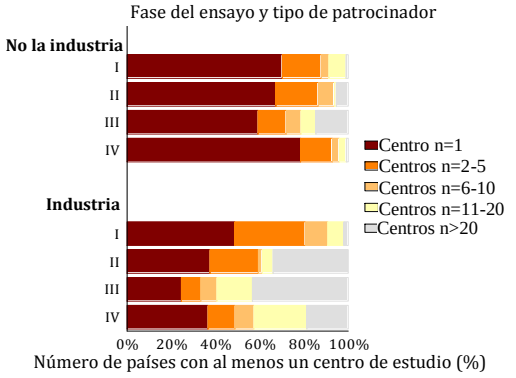


Un típico ensayo de exploración terapéutica/de fase IV patrocinado por la industria: aleatorizado, doble ciego, con criterios de valoración tanto de eficacia como de seguridad, en dos países, con 19 centros y 32 participantes por centro.
Nota: Éste es sólo un ejemplo y no es de ningún modo representativo de todos los ensayos de fase IV.

2.9 Ensayos multicéntricos

Los ensayos *multicéntricos* se llevan a cabo por dos motivos. Primero, ayudan a *acumular un número suficiente de participantes* para satisfacer los objetivos del ensayo dentro de un período de tiempo razonable. Segundo, proporcionan *hallazgos más generales*, con participantes seleccionados de una población más amplia y una mayor variedad de ámbitos clínicos, es decir, representando una situación más habitual del uso futuro. Permitir a un mayor número de investigadores tener experiencias tempranas en la utilización del artículo en estudio puede ser interesante. El acceso a posibles tratamientos nuevos, eficaces y seguros es uno de los principales incentivos por los que un investigador participa en un ensayo patrocinado por la industria, junto con el aumento del conocimiento científico.

La *ilustración* que se muestra a la derecha representa en general el número de centros de estudio que habitualmente participan en un estudio de protocolo multicéntrico. Los ensayos patrocinados por la industria usan más centros que los no patrocinados por la industria; un 59,4% de todos los ensayos de fase III



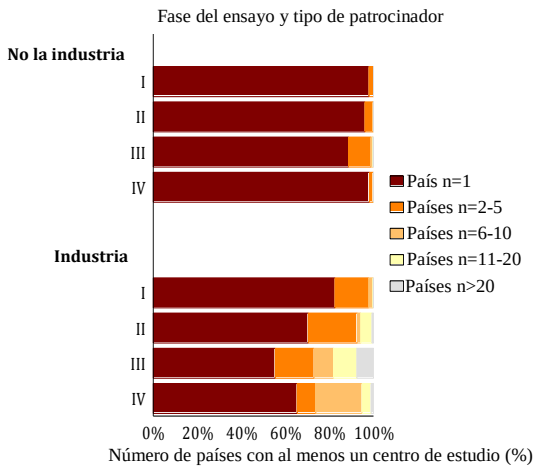
Esta ilustración representa en general el número de centros de estudio que habitualmente participan en un estudio multicéntrico. Los ensayos patrocinados por la industria utilizan más sitios que los ensayos no patrocinados por la industria.

supervisados por la industria tienen al menos once centros o más, comparados con el 42,6%, 33,4% y 9,3% para los ensayos de fase IV, II y I, respectivamente. Las cifras correspondientes para los ensayos no patrocinados por la industria son 26,7% para los ensayos de fase III, y 4,8%, 6,2% y 8,8% para los ensayos de fase IV, II y I, respectivamente (según la información del registro de ensayos de los EE. UU. entre octubre de 2005 y julio de 2009).

Para que un ensayo multicéntrico sea significativo, debe realizarse de la misma manera en todos los centros de estudio. *Se deben normalizar los procedimiento, al igual que los criterios de evaluación.* La selección de los investigadores, las reuniones de los investigadores, la capacitación del personal de los centros y el monitoreo son las herramientas para asegurar el cumplimiento del protocolo y la normalización de la realización del ensayo. El protocolo del ensayo debe ser diseñado con ese contexto en mente, y el CE debe comprender cómo se encara esa importante cuestión de garantía de la calidad y que puede ser difícil alterar los parámetros del protocolo o el diseño del ensayo. Sin embargo, el CE todavía puede rechazar el protocolo.

Con la rápida globalización de los ensayos clínicos, también deben tenerse en cuenta otros factores al diseñar un protocolo de un ensayo. El nivel de *diversidad en la atención médica de referencia* y *diversidad en la práctica médica* se está haciendo cada vez más importante.

La *ilustración* que se muestra a la derecha brinda una idea general del número de países que normalmente participan en un ensayo multicéntrico. Los ensayos patrocinados por la industria son de naturaleza más multinacional que los ensayos que no son patrocinados por la industria; el 44,6% de todos los ensayos de fase III patrocinados por la industria son multinacionales, llevándose a cabo en al menos dos países, comparados con el 34,7%, 29,6% y 17,5% para los ensayos patrocinados por la industria de fase IV, II y I, respectivamente. Las cifras correspondientes para los ensayos no patrocinados por la industria son 11,3% para los ensayos de fase III, y 1,9%, 4,2% y 2,1% para los ensayos de fase IV, II y I, respectivamente (según la información del registro de ensayos de los EE. UU. entre octubre de 2005 y julio de 2009).



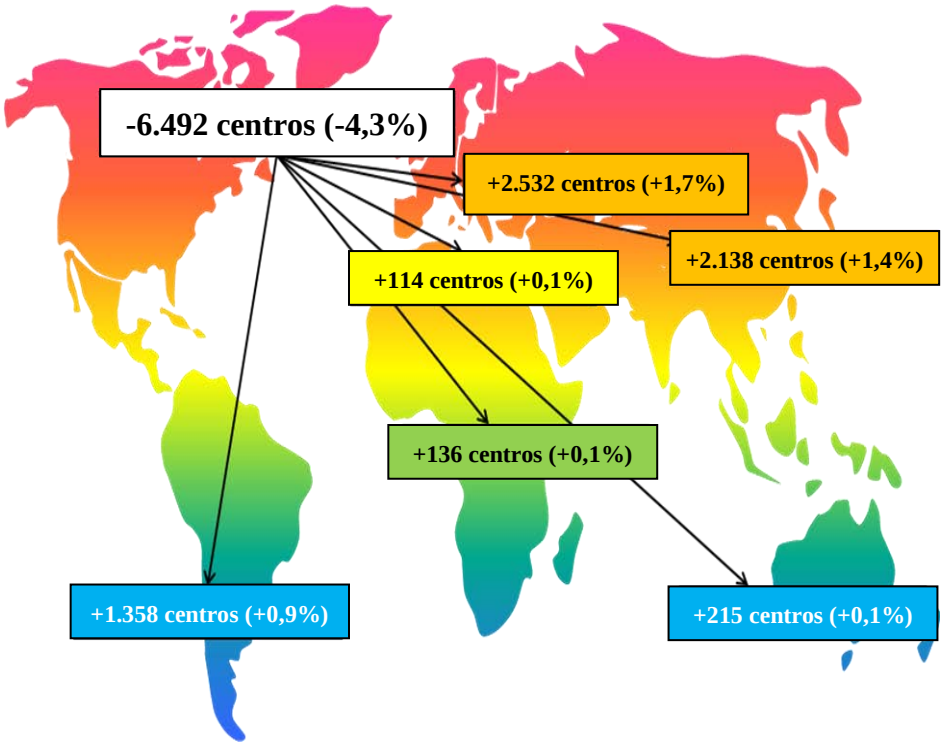
Esta ilustración brinda una idea general del número de países que normalmente participan en un ensayo multicéntrico. Los ensayos patrocinados por la industria son de naturaleza más multinacional que los ensayos no patrocinados por la industria.

Globalización ininterrumpida de los ensayos clínicos patrocinados por la industria

El proceso de globalización de los ensayos clínicos patrocinados por la industria está creciendo. Cada vez más centros de estudio se ubican fuera de América del Norte y Europa, especialmente para ensayos de fase III. Según el último análisis, ahora hay más centros de ensayos de fase II y III en el resto del mundo (RdM) que en Europa; 27,0% contra 24,6% respectivamente. Entre 2008 y 2009, América del Norte y Europa juntos perdieron 4,3% de los centros de estudio, que pasaron al RdM, que en números absolutos corresponde a unos 6.500 centros.

Las principales regiones emergentes siguen siendo Europa del Este, Asia y América Latina. Muchos de los países emergentes han, de hecho, evolucionado y pasado a ser países establecidos con más centros de ensayos clínicos que muchos países ya establecidos (*ver ilustración*). Claramente, se puede deducir que algunos de los países que antes eran emergentes en cuanto a los ensayos clínicos se han convertido en países establecidos.

Se calcula que la industria necesita identificar alrededor de 50.000 centros de estudio/investigadores nuevos por año para sus ensayos clínicos. Alrededor del 25% de los centros están ubicados en zonas emergentes, representando entonces unos 12.500 centros por año. *En promedio, 50 ensayos clínicos patrocinados por la industria son revisados cada día hábil por un CE ubicado en una zona emergente.*



En la imagen se ilustra el paso de los centros de ensayos clínicos de fase II y III patrocinados por la industria –6.492 centros– desde América del Norte y Europa hacia el resto del mundo (RdM) entre septiembre de 2007 y diciembre de 2008.

Capítulo 3. Ciencia, ética y garantía de calidad en los ensayos clínicos

El capítulo 3 destaca la esencia del proceso de revisión de protocolos de ensayos clínicos por parte del CE. Como se mencionó anteriormente, algunos elementos ya han sido incluidos en el capítulo 2, y no se los detalla en el capítulo 3. Sin embargo, ciertas repeticiones son necesarias para una buena comprensión.

El proceso de revisión del protocolo de un ensayo por parte del CE abarca tres consideraciones diferentes: ciencia, ética y calidad de los datos. Cualquier ensayo clínico con falencias científicas, éticas o de calidad de los datos expone a los participantes riesgos innecesarios, y probablemente sea rechazado por las autoridades regulatorias o por la comunidad científica biomédica internacional. Entonces, el CE debe revisar los tres aspectos, asegurando que no se realice ningún ensayo que no agregue información nueva a nuestro corpus de conocimientos y que ponga a los participantes en riesgo sin razón alguna.

Las últimas páginas del capítulo 3, que describen los estándares de acreditación de la Asociación de Acreditación de los Programas de Protección para la Investigación en Seres Humanos (AAHRPP, por las siglas en inglés) de los EE. UU., fueron escritas de manera independiente por el autor (JK) sin consultar inicialmente al coeditor (MS) de esta Guía, dado que MS es el actual Presidente y Gerente Ejecutivo de AAHRPP. JK consideró muy importante demostrar que un CE no es por lo general una entidad independiente, sino más bien una entidad que depende de una organización o institución. Por ese motivo, muchos aspectos de la protección de los seres humanos en la investigación son responsabilidad de la institución, no principalmente del CE. En los estándares de la AAHRPP para la Organización, el CE y el Investigador y personal de investigación, los lectores encontrarán una perspectiva clara y completa de los requisitos modernos de un programa de protección para la investigación en seres humanos (PPIH). Es necesario destacar que existen muchos otros programas de acreditación de CE en otros países aparte de los EE. UU., por lo que el objetivo aquí no es de ninguna manera promover un programa de acreditación por sobre los demás.

3.1 Investigación en seres humanos

La investigación en seres humanos representa nuestra aspiración al conocimiento y al avance de nuestra sociedad. La investigación ha mejorado nuestras vidas y continuará haciéndolo, y debemos reconocer que las buenas investigaciones pueden beneficiar a la sociedad. La investigación busca comprender lo que no ha sido revelado, lo que significa que puede tener riesgos. Existen ejemplos de participantes de ensayos que han sufrido daños innecesarios en investigaciones. Pero por otra parte, ha habido decenas de miles de estudios de investigación exitosos y sólidos desde el punto de vista ético. La ética en la investigación en seres humanos trata el equilibrio entre el reconocimiento de los posibles beneficios y la necesidad de proteger a los participantes de los riesgos relacionados con la investigación; en otras palabras, *el equilibrio entre los riesgos y los beneficios*. El equilibrio implica asegurar que no se exponga a los participantes a riesgos innecesarios, y al mismo evitar postergaciones en la investigación o barreras innecesarias. El personal que se ocupa de evaluar los proyectos de investigación en seres humanos debe recordar que el diseño de la investigación debe estar estructurado de manera tal que se minimicen los riesgos.

Toda revisión ética de proyectos de investigación y de la puesta en práctica de investigaciones en seres humanos debe ser evaluada tomando en cuenta tanto los requisitos institucionales como las leyes pertinentes. Las leyes establecen normas que regulan la realización de investigación en seres humanos, por ejemplo, suponiendo un equilibrio aceptable entre los riesgos y los beneficios, u ocupándose de la privacidad, la confidencialidad y la propiedad intelectual. Las normas legales y los principios éticos no siempre coinciden, y pueden diferir ampliamente en las distintas jurisdicciones. Ninguna guía para la ética en la investigación en seres humanos puede proporcionar respuestas universales para todas las cuestiones éticas, ni reflejar la amplia diversidad de requisitos legales.

El objetivo de esta Guía es señalar los pilares para el diseño, la realización y la supervisión de las investigaciones en seres humanos de manera ética, centrándose en los ensayos clínicos. La Guía no debe invalidar las leyes, las inquietudes o los conceptos éticos locales.

Sin embargo, los ensayos clínicos deben actuar de manera coherente con los principios generales de la Declaración de Helsinki como declaración de principios éticos (*ver cuadro de texto*) para las investigaciones médicas en sujetos humanos, incluso las investigaciones que utilicen material humano identificable y datos existentes.

Declaración de Helsinki
Principios

En resumen: *"En la práctica médica y la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican riesgos e inconvenientes. El progreso médico se basa en investigaciones que en última instancia deben incluir estudios en sujetos humanos. El objetivo principal de la investigación médica en sujetos humanos es comprender las causas, el desarrollo y los efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos)."*

Principios para toda investigación médica, en pocas palabras:

- *Protección de la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la privacidad y la confidencialidad.*
- *Principios científicos aceptables.*
- *Descripta en un protocolo.*
- *El protocolo debe ser revisado por un CE.*
- *Consideración de las leyes y normas locales.*
- *Evaluación de la importancia, los inconvenientes y los riesgos previstos.*
- *Capacitación adecuada e idoneidad del investigador.*
- *La participación debe ser voluntaria.*
- *Los participantes deben dar su consentimiento.*

Temas principales en la revisión de ensayos clínicos por parte de un CE

Existen diversos asuntos éticos importantes que deben tratarse correctamente para la aprobación por parte del CE, como el equilibrio entre el riesgo y los beneficios, los participantes vulnerables, las inquietudes acerca de la privacidad de la información delicada, los contenidos del consentimiento informado, la publicidad para la captación de participantes, las calificaciones del investigador, los conflictos de intereses y las muestras de tejidos y sangre. Cada CE tiene su propio marco operativo, y las opiniones acerca de los asuntos éticos varían entre los miembros de un CE y los diferentes CE.

Tanto la Declaración de Helsinki como la Norma de BPC de la ICH definen claramente algunos aspectos de los requisitos científicos de un ensayo clínico. Por ejemplo, la investigación médica en participantes humanos debe ajustarse a los principios científicos de aceptación general, realizarse en un laboratorio adecuado, y basarse en un amplio conocimiento de las publicaciones científicas y otras fuentes relevantes de información, incluso, cuando sea pertinente, la experimentación en animales. Los ensayos clínicos deben describirse en un protocolo claro y detallado. Cuando un CE revisa el protocolo de un ensayo, debe debatir la solidez científica de dicho protocolo. Para que el debate sea detallado y bien fundado, los miembros del CE deben poder comprender los fundamentos científicos y clínicos del protocolo. Es por eso que los miembros de CE deben recibir un protocolo detallado del ensayo. Un protocolo que no es sólido ya sea desde el punto de vista científico y/o clínico no debe llevarse a la práctica, y por lo tanto no debe ser aprobado por el CE.

Un ensayo clínico que no aportará avances en el conocimiento acerca de un determinado artículo médico en estudio no debe llevarse a la práctica, dado que los riesgos para los participantes serán inaceptablemente altos en comparación con los beneficios. Todo ensayo implica un cierto riesgo de daños –p. ej., eventos adversos previstos–, desde accidentes durante el traslado al centro de estudio hasta el contagio de una enfermedad infecciosa en un ámbito sanitario o la aparición de un evento adverso durante una práctica de rutina que sea un procedimiento médico innecesario, más que uno habitual, relacionado con el tratamiento. Pero incluso si los resultados son negativos –si finalmente no se demuestra ningún efecto beneficial del artículo en estudio–, el ensayo aumenta de todos modos nuestro conocimiento.

Toda la información recopilada durante un ensayo clínico debe estar libre de errores, ya que se la utilizará como un importante corpus de evidencia cuando una autoridad regulatoria de fármacos gubernamental evalúe un nuevo producto medicinal. Antes de que un producto pueda utilizarse en la atención médica, la autoridad regulatoria revisa los resultados de todos los ensayos del producto. Tras el otorgamiento de la aprobación, el producto se administrará a una gran población de pacientes. Por lo tanto, la autoridad regulatoria debe asegurarse de que toda la información de aval incluida en el archivo de solicitud del nuevo fármaco sea confiable y fidedigna, para que se pueda establecer con precisión el perfil de eficacia y seguridad del producto. Es por eso que la garantía de la calidad es un asunto importante en los ensayos clínicos.

Garantía de la protección de los seres humanos en la investigación

Una estructura de gobernabilidad adecuada para un CE es crucial para asegurar que el CE funcione con una autoridad y un mandato bien definidos, con responsabilidades claramente establecidas. Para cumplir dicha responsabilidad, una institución debe desarrollar la estructura necesaria de un CE independiente para la revisión ética de las investigaciones en las que participen seres humanos. El CE debe ser establecido por la mayor entidad pertinente dentro de una institución y responder directamente al nivel más alto de la institución. La institución instruye al CE que revise la aceptabilidad ética de la investigación en seres humanos en su representación.

El funcionamiento y las responsabilidades del CE deben estar definidas en un conjunto detallado de procedimientos operativos estándares (POE) que cumplan con las BPC, los principios generales de la Declaración de Helsinki y las normas y lineamientos locales pertinentes. Los contenidos de los POE deben abarcar temas como el objetivo del CE, su rol, su composición y reuniones, los participantes en la investigación, el consentimiento informado, las muestras de tejidos, la revisión inicial, la revisión continua, las enmiendas, la notificación de eventos adversos, la notificación del progreso, el monitoreo de los ensayos, las revisiones rápida y completa, las actividades educativas y la gestión de archivos.

Ensayos clínicos de hoy: un sólo estándar

Aproximadamente a lo largo de la última década, hemos visto cambios notables en nuestra visión de cómo se lleva a cabo un ensayo clínico. Hoy, el parámetro para la toma de decisiones en la práctica clínica es una amalgama de décadas de participación regulatoria gubernamental e imposición de las leyes en el desarrollo de productos medicinales y el paradigma académico emergente de la medicina basada en la evidencia. Los conceptos modernos de la metodología de investigación con ensayos clínicos y la medicina basada en la evidencia reflejan la misma percepción; juntos y cada uno por su parte, ambos representan el mismo estándar. Ya no probamos un producto o procedimiento médico en unos pocos participantes y vemos qué sucede.

Actualmente, tanto la investigación clínica patrocinada por la industria como la que no es patrocinada por ésta deben seguir las mismas normas. Ambas deben defender la investigación con los mismos fundamentos para la aprobación de las autoridades regulatorias o las publicaciones científicas médicas internacionales. La investigación debe ser sólida desde el punto de vista científico, seguir los principios éticos básicos para la realización de investigaciones en seres humanos, y demostrar que la información es de alta calidad. Si un ensayo clínico no cumple esos estándares, los resultados no serán aceptados, lo que hará que el ensayo no tenga sentido.

Entonces, los CE no sólo deben revisar los aspectos éticos de un protocolo de investigación, como el proceso de consentimiento informado, la captación de participantes y la publicidad, la idoneidad del personal de investigación y el equilibrio entre los riesgos y beneficios, sino que además deben comprender los fundamentos científicos que avalan el protocolo, el diseño de la investigación, y las medidas de garantía de la calidad. No debe comenzarse un ensayo clínico si hay alguna posibilidad de que los resultados del ensayo no sean aceptados o no se completen según los planes preestablecidos debido a factores tales como una cantidad insuficiente de participantes o la falta de recursos humanos o financieros.

Las próximas páginas describen las tres áreas –ciencia, ética y garantía de la calidad– que un CE debería considerar al revisar el protocolo de un ensayo clínico. Aunque no se abarcan todos los

aspectos, se incluyen algunos de los más importantes. Algunos aspectos pertenecen a más de un área, pero sólo se los ha mencionado una vez para evitar las repeticiones. Es posible que existan opiniones divergentes acerca de uno o varios de los asuntos destacados. Todos tenemos nuestra propia opinión personal acerca de la ética en la investigación en seres humanos, pero un CE debe escuchar todas las opiniones. Si no se logra un consenso, se debe pasar a la votación.

3.2 Ciencia de los ensayos clínicos

Tanto la Declaración de Helsinki como la Norma de BPC de la ICH definen claramente algunos aspectos de los requisitos científicos de un ensayo clínico. Por ejemplo, la investigación médica con la participación de seres humanos debe ajustarse a los principios científicos de aceptación general, basarse en un amplio conocimiento de las publicaciones científicas y otras fuentes de información relevantes, y realizarse con un laboratorio adecuado y, cuando sea pertinente, con experimentación en animales. Los ensayos clínicos deben describirse en un protocolo claro y detallado. El patrocinador debe contar con personas idóneas –p. ej., bioestadísticos, farmacólogos clínicos y médicos, como corresponda– en todas las etapas del proceso de ensayo, desde el diseño del protocolo y los formularios de informe de casos (FIC) y la planificación del análisis, hasta el análisis y la preparación de los informes intermedios y finales del ensayo clínico. La ICH BPC también proporciona orientación detallada acerca de cuestiones del diseño de la investigación en ensayos clínicos y el tipo de información preclínica que debe mencionarse en el protocolo de un ensayo.

Cuando un CE revisa el protocolo de un ensayo, debe debatir la solidez científica de dicho protocolo. Para que el debate sea detallado y bien fundado, los miembros del CE *deben* poder comprender los fundamentos científicos y clínicos que avalan el protocolo. Es por eso que los miembros del CE deben recibir un protocolo detallado del ensayo que abarque todas las cuestiones mencionadas en la Norma de BPC de la ICH y, si estuviera disponible, también una copia del folleto del investigador que cubra el conocimiento del artículo en estudio al momento del ensayo.

Un protocolo que no es sólido ya sea desde el punto de vista científico o clínico no debe llevarse a la práctica, y por lo tanto no debe ser aprobado por el CE. A continuación, se presentan algunos ejemplos:

- No debe aceptarse un protocolo que no cuente con suficiente información de investigación preclínica, ya que podría exponer a los participantes a mayores riesgos que los necesarios.
- No debe aprobarse un protocolo cuyo valor clínico no sea evidente, dado que no aumentaría el conocimiento, los participantes estarían expuestos a riesgos, y el ensayo consumiría recursos humanos y financieros sin razón.
- No se debe aprobar un protocolo cuyo diseño del ensayo no sea óptimo, como uno que utilice una medición incorrecta del criterio de valoración o una muestra demasiado pequeña, dado que los resultados no serían concluyentes ni útiles, y no serían aceptados para su registro o publicación por la comunidad de investigación internacional. Lo mismo sucede si no se usan controles, aleatorización o enmascaramiento en la asignación de tratamientos, cuando en realidad se los podría haber utilizado.
- Un ensayo multinacional de naturaleza confirmatoria no debe utilizar un criterio de valoración primario indirecto o un grupo de control que no reciba el mejor tratamiento disponible hasta el momento, dado que un ensayo de esas características no estaría diseñado para confirmar que el artículo en estudio es una opción superior al mejor tratamiento actual.
- No se debe aprobar un protocolo que apunte a estudiar los efectos de un artículo en estudio que sea fabricado sin evidencia de buenas prácticas de fabricación (BPF), dado que sólo los artículos producidos sistemáticamente pueden utilizarse para predecir correctamente la eficacia y seguridad en el tratamiento.
- El uso de grupos de control con placebo debe justificarse (*ver páginas 36 y -37*).

Un CE debe estar constituido por miembros con diversas áreas de especialidad para que los protocolos de ensayo puedan revisarse científicamente desde diversas perspectivas. Los miembros del CE deben identificar y debatir de manera conjunta los aspectos científicos principales de cada ensayo clínico que se revisará. En la *próxima página* se mencionan algunos de los aspectos científicos

básicos (aunque no todos) que deben ponerse en claro antes de que un CE tome una decisión final de aprobación o rechazo de una solicitud para un ensayo clínico.

3.3 Cuestiones de ética en los ensayos clínicos

Un ensayo clínico que no mejore el conocimiento acerca de un determinado tratamiento no debe llevarse a la práctica, ya que los riesgos para los participantes serán infinita e inaceptablemente altos comparados con los posibles beneficios. Un CE siempre tendrá dificultades para predecir el desenlace final de un ensayo clínico bien diseñado; ése, por supuesto, es el primer motivo por el que se realiza la investigación. Pero incluso si los resultados son negativos –si finalmente no se demuestra ningún efecto beneficial del artículo en estudio–, el ensayo aumenta de todos modos nuestro conocimiento. Sin embargo, en algunos casos el CE puede predecir, p. ej., por razones científicas, que es poco probable que los resultados sean útiles. En esos casos, el CE debe considerar el protocolo inaceptable y falto de ética.

El CE debe centrarse en la ciencia, la ética y la garantía de calidad del protocolo de un ensayo clínico. Por ejemplo, los acuerdos y presupuestos de los ensayos clínicos normalmente no son un asunto que incumba al CE, sino una responsabilidad del investigador, el departamento relacionado o la institución. Una práctica común es que el acuerdo y el presupuesto siempre sean firmados por un representante institucional designado para ello.

Equilibrio entre riesgos y beneficios

La *razón riesgo-beneficio* o el *equilibrio entre riesgos y beneficios* son términos intercambiables en el concepto del análisis de los riesgos y beneficios en ensayos clínicos. *Razón* viene del término en latín para *cálculo*. Desde el punto de vista de las matemáticas, la razón es una relación entre dos cantidades, habitualmente expresada como el cociente de la división de una por la otra. Por supuesto, es prácticamente imposible establecer un valor numérico realista para el riesgo previsto en la participación en un ensayo clínico, al igual que un valor numérico para el beneficio de un ensayo, ya sea para los participantes o la sociedad. De todas maneras, es común hablar de la *razón riesgo-beneficio*, aunque en realidad no se realiza ningún cálculo.

Evaluación científica del protocolo de un ensayo clínico

Todo protocolo que genere varias inquietudes menores o unas pocas inquietudes importantes debe ser rechazado o quedar sujeto a revisión y ser consecuentemente reevaluado. A continuación se presenta una lista de parte de la información esencial (aunque no toda) necesaria para una evaluación adecuada de la solidez científica del protocolo de un ensayo clínico:

Asuntos de interés	**Posibles preguntas**
Revisiones de terceros:	¿Alguna entidad regulatoria o científica ha revisado y aceptado formalmente la versión actual del protocolo? ¿Algún otro CE ha revisado el protocolo?
Desarrollo del protocolo:	¿Se brindan los nombres de las personas que participaron en el desarrollo del protocolo, sus calificaciones y responsabilidades?
Información preclínica:	¿Cuál es el perfil de seguridad y eficacia del artículo en estudio?
Fabricación del artículo en estudio:	¿El producto aparentemente se fabrica según las BPF?
Objetivo del estudio:	¿Cuál es el fundamento científico del estudio?
Fundamentos clínicos:	¿Cuál o cuáles son los beneficios previstos del artículo en estudio en la atención clínica normal?
Diseño del estudio– tratamiento:	Si se usa una comparación con placebo en lugar del mejor tratamiento de referencia, ¿cuál es la justificación?
Diseño del estudio– criterio de valoración:	¿El estudio es exploratorio o confirmatorio? ¿El criterio de valoración primario del ensayo es clínico o indirecto? ¿El criterio de valoración es el criterio actual y más válido aceptado internacionalmente? ¿El ensayo usa los mejores grupos de comparación posibles para su objetivo?
Diseño del estudio– aleatorización:	¿El ensayo asigna los grupos de tratamiento de manera aleatoria? Si es así, ¿cómo se realiza la aleatorización?
Diseño del estudio– enmascaramiento:	¿El investigador, los participantes o el evaluador del criterio de valoración del ensayo están cegados? Si se usa enmascaramiento, ¿cómo se lo garantiza?
Diseño del estudio– tamaño de la muestra:	¿Se ha realizado un cálculo adecuado del tamaño de la muestra? ¿Quién calculó el tamaño de la muestra? ¿Cuáles fueron las suposiciones al calcular el tamaño de la muestra?
Disponibilidad de participantes:	¿Hay suficientes participantes disponibles? ¿Cuál es la duración prevista de la captación de pacientes? ¿Hay otras clínicas u hospitales disponibles para asegurar el tamaño previsto de la muestra?
Recursos:	¿Hay suficientes recursos financieros y de personal disponibles para completar el ensayo?

El *equilibrio* es el estado de *equiponderación*, la situación de un sistema en la que las fuerzas opuestas –como los riesgos y los beneficios– están equilibradas. Por eso, creemos que el término *equilibrio entre riesgos y beneficios* es mucho más adecuado que *razón riesgo-beneficios* para referirse a la evaluación de los riesgos en las propuestas de ensayos clínicos.

Muchos consideran que la determinación del equilibrio entre los riesgos y los beneficios es la cuestión ética más compleja que deberá tratar un CE. En términos generales, compara el riesgo que surge de la participación en un ensayo con los posibles beneficios relacionados. En general, para las investigaciones que implican más que un riesgo mínimo para los participantes, el investigador debe asegurarse de que el posible beneficio supere claramente al riesgo: "*En la investigación médica con la participación de sujetos humanos, el bienestar de cada sujeto de la investigación debe tener prioridad sobre todos los demás intereses". "La investigación médica con la participación de sujetos humanos sólo podrá realizarse si la importancia del objetivo supera los riesgos e inconvenientes inherentes para los sujetos de la investigación*". (Declaración de Helsinki).

El beneficio no se relaciona estrictamente con los participantes, sino que en realidad se relaciona más con el beneficio para la sociedad, es decir, la acumulación de nuevos conocimientos y el avance de la ciencia. Obviamente, tanto el riesgo de daño como los posibles beneficios dependen en gran medida de la fase del ensayo clínico, el tipo de agente terapéutico que se estudia, la enfermedad para la que se realiza el ensayo, el mejor tratamiento disponible hasta el momento y el nivel de atención proporcionado. El número de visitas durante el estudio, el tipo y número de investigaciones clínicas, y el número de participantes también pueden ser relevantes para la ecuación. Los riesgos de un ensayo clínico suelen determinarse por los riesgos de reacciones adversas previstas, sean serias o no, desde una reacción muy leve hasta el peor caso posible. Los cálculos del riesgo se determinan teniendo en cuenta tanto las experiencias clínicas anteriores del artículo en estudio como las experiencias preclínicas. Es obligatorio que todas las experiencias previas en el uso del artículo en estudio se resuman en el protocolo del ensayo y habitualmente que también se detallen en el folleto del investigador.

Es responsabilidad del CE decidir si el equilibrio entre los riesgos y beneficios de un ensayo es éticamente aceptable, mientras que depende de los participantes decidir si se ajusta a sus intereses y bienestar para participar o no. El CE debe determinar si la investigación está diseñada y se lleva a cabo adecuadamente, y al mismo tiempo asegurar que no se exponga a los participantes a riesgos innecesarios o injustificables.

El posible daño para los participantes suele traducirse en una evaluación de riesgos. Se evalúan tanto el grado de un posible daño –p. ej., un dolor de cabeza o la muerte– coma la probabilidad de que ocurra –p. ej., una en un millón o una en cinco–, y el conjunto de esos datos proporciona una estimación del riesgo general. Los ensayos clínicos con un riesgo superior al nivel mínimo deben ser sometidos a un mayor grado de revisión ética. El concepto de riesgo mínimo genera cuestiones específicas, en particular cuando se estudian nuevos productos medicinales en estudios de intervención. Dichas investigaciones suelen implicar incertidumbres acerca de la magnitud y tipo de daños exactos que pueden ocurrir, lo que limita la posibilidad de realizar una sólida identificación previa de los riesgos. Muchas veces es difícil predecir la naturaleza y magnitud exacta de los beneficios y daños de un proyecto de investigación; por eso es necesario el monitoreo de la seguridad y los datos.

El riesgo debe evaluarse de manera sistemática, considerando factores tales como el daño físico (lesiones corporales o simple molestia, por ejemplo), el daño psicológico (sufrimiento emocional o incumplimiento de la confidencialidad), el daño social (empleo y discriminación social) y los riesgos económicos (costos financieros relacionados con la participación). Del mismo modo, los posibles beneficios deben también ser evaluados de manera sistemática según el beneficio físico (por ejemplo, mejoramiento de una enfermedad), el beneficio psicológico (consuelo por el sufrimiento o sensación de ayudar a otros en el futuro), el beneficio económico (beneficios financieros relacionados con la participación en la investigación), o el beneficio para la ciencia y la sociedad (conocimiento general, intervenciones eficaces en el futuro, o cambio en las pautas de la práctica que disminuya la morbimortalidad). Finalmente, la evaluación debe determinar tanto la magnitud como la duración del posible riesgo y los beneficios.

Es inevitable que los ensayos clínicos tengan incertidumbres tanto acerca de los riesgos como de los posibles beneficios. Debe destacarse que los posibles beneficios son siempre para el bien de la sociedad y el avance del conocimiento. Un nuevo producto medicinal bajo pruebas clínicas es un artículo en estudio, no un tratamiento médico reconocido, por lo que el verdadero valor para los participantes es incierto. La mayoría de las personas que participan en ensayos clínicos lo hacen porque necesitan tratamiento, mientras que otros participan porque suponen que hay un valor terapéutico. El CE debe asegurar que los procedimientos de captación y consentimiento informado destaquen las diferencias entre la atención clínica durante la investigación y la atención clínica habitual que los participantes pudieran recibir por lo demás. Los participantes pueden beneficiarse, por ejemplo, por ser examinados y recibir seguimiento con mayor frecuencia que de otra manera, lo que es especialmente beneficioso para quienes están ubicados en zonas con escasez de atención médica pública. Sin embargo, se deben evaluar cuidadosamente dichos ensayos en cuanto a los riesgos, dado que las personas pueden ser coaccionadas o influenciadas en exceso para inscribirse por los beneficios de los exámenes gratuitos.

Equilibrio entre riesgos y beneficios en ensayos de fase I: El mayor equilibrio entre riesgos y beneficios surge en los ensayos de fase I, en los que no hay prácticamente ningún beneficio para los participantes, ya sean voluntarios sanos o pacientes. No hay casi ningún incentivo relacionado con la salud para participar, dado que se desconoce cualquier posible efecto en el tratamiento y todavía no se ha definido la dosis curativa del artículo en estudio. Además, el tratamiento suele ser corto –sólo por unos pocos días o semanas–, por lo que cualquier beneficio terapéutico objetivo será menos que mínimo.

Por otra parte, en los ensayos de fase I es más probable llegar al conocimiento más importante. Por eso, se dice que la sociedad se beneficia enormemente con esos ensayos, ya que son de suma importancia para el desarrollo de nuevas terapias médicas seguras y eficaces.

En la actualidad, alrededor del 80% de los participantes de los ensayos de fase I son voluntarios sanos que, por definición, no reciben ningún beneficio terapéutico por su participación en el ensayo. Sin embargo, tanto los voluntarios sanos como los pacientes inscriptos en ensayos de fase I pueden recibir un estipendio basado en el nivel de incomodidad y la duración del ensayo.

La principal inquietud en cuanto a la seguridad en los ensayos de fase I es la aparición de reacciones adversas serias inmediatas tras la dosificación, como un choque anafiláctico o una arritmia cardíaca. Un CE de que revise ensayos de fase I debe contar con un panel de especialistas, dado que el riesgo de daño depende en gran medida del tipo de compuesto, los resultados de los ensayos preclínicos y el entorno de las pruebas clínicas. Para la revisión de ensayos de fase I por parte de un CE, la institución médica debe entonces consultar a su propio subcomité de especialistas o buscar la opinión de especialistas externos.

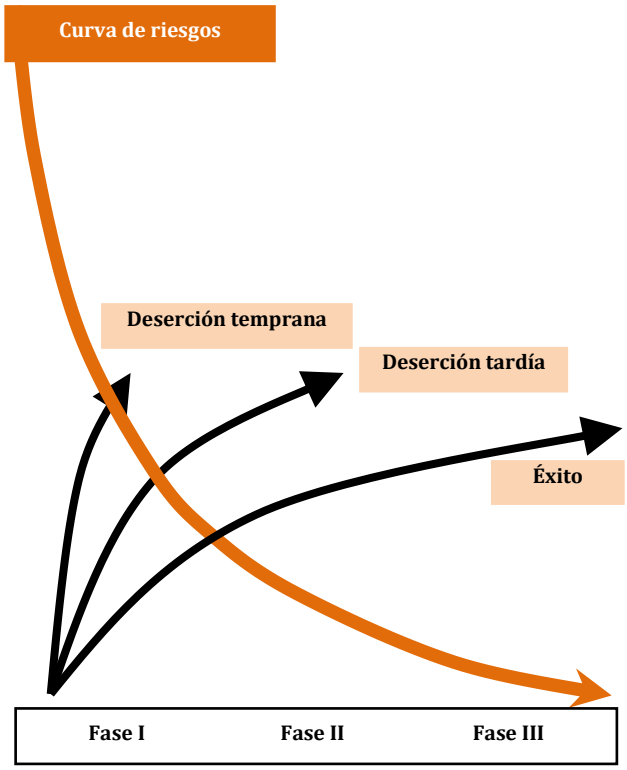
Para predecir las posibles reacciones adversas serias para el primer uso en seres humanos de un artículo de ensayo es necesario identificar los factores de riesgo. Pueden surgir inquietudes a partir de algo sabido o de la falta de conocimiento acerca de: (1) la dosis propuesta, (2) el modo de acción, (3) la naturaleza del objetivo al que se apunta, o (4) la relevancia de los modelos en animales. La estimación de la primera dosis en seres humanos es un elemento importante para proteger a los participantes en esos estudios. La dosificación puede realizarse de manera secuencial, administrando la dosis a un participante el primer día, y a los demás participantes consecutivamente tras una revisión y una decisión de continuar de un comité de monitoreo y seguridad de datos.

Los ensayos de fase I deben realizarse en instalaciones clínicas adecuadas y ser llevados a cabo por investigadores capacitados con la pericia y experiencia necesarias en la realización de ensayos de las primeras fases, junto con personal médico que cuente con la capacitación adecuada y experiencia previa en atención en estudios de fase I en seres humanos. Todas las personas relacionadas con el ensayo deben comprender el artículo en estudio, su objetivo y su mecanismo de acción (Agencia Europea de Medicamentos, 2007).

Razón riesgo-beneficio en ensayos de fase II y III: A los ensayos clínicos iniciales de farmacología humana, realizados mayormente en voluntarios sanos, siguen los ensayos de exploración en los que el artículo en estudio se administra a los pacientes de los grupos a los que se apunta por primera vez. La reacción de dichos participantes, que en ocasiones están gravemente enfermos, puede diferir de

la de los voluntarios sanos, por lo que estos ensayos *realizados por primera vez en pacientes* también se consideran de alto riesgo. Sin embargo, una vez que se ha expuesto al primer grupo de participantes al artículo en estudio, se hace más sencillo predecir cualquier riesgo o beneficio relacionado con el tratamiento.

Es importante destacar que a las pruebas clínicas de productos medicinales que son ineficaces o tienen efectos secundarios irrazonables se les pone fin tempranamente. Eso significa que los ensayos clínicos exploratorios (fase II) y confirmatorios (fase III) más tardíos se realizan con una submuestra de productos que se supone con cierta seguridad tendrán un riesgo de provocar efectos secundarios razonablemente bajo en relación con el efecto para el tratamiento, dado que el perfil de seguridad es aceptable (*ver ilustración*).



Los ensayos clínicos exploratorios y confirmatorios más tardíos se realizan con una submuestra de productos que se supone con cierta seguridad tendrán un riesgo de provocar efectos secundarios razonablemente bajo en relación con el efecto para el tratamiento, dado que el perfil de seguridad es aceptable.

Es posible que la población de pacientes a la que se apunta influencie la evaluación del riesgo de un producto medicinal. Por ejemplo, las enfermedades que ponen en riesgo la vida, como el cáncer, pueden requerir artículos en estudio más fuertes y por lo tanto posiblemente más tóxicos, con una aceptación de riesgos distinta, por ejemplo, a la de los productos de tratamiento contra la gripe. Asimismo, los niños pueden tener un riesgo más alto de efectos secundarios que los adultos, debido a que sus órganos están en crecimiento y al desarrollo funcional del cuerpo en los primeros años de vida. Los pacientes que necesitan tratamientos con varios productos, como los pacientes psiquiátricos o toxicómanos, pueden tener un riesgo por la interacción entre los fármacos, con un nivel de riesgo más alto que para los participantes a los que sólo se les administra el artículo en estudio.

Una vez que el artículo en estudio ingresa en los ensayos de fase II y III, existen algunos beneficios claros por la participación en el ensayo. La atención médica habitual se mejora, dado que para un ensayo por lo general se necesitan más exámenes médicos e investigaciones clínicas. Además, la atención médica proporcionada en un ensayo debe ser por principio gratuita, lo que constituye un incentivo adicional, especialmente en países con escasez o falta de atención médica pública.

Con el proceso continuo de globalización de los ensayos clínicos patrocinados por la industria, hay más incentivos para la participación en ensayos. Por ejemplo, un fuerte incentivo en los países en desarrollo es el acceso a la atención médica. Muchos países en desarrollo no disponen de un sector de salud público eficaz, y un gran porcentaje de la población no puede costear la atención médica privada. Por lo tanto, los ensayos clínicos ofrecen acceso a servicios de atención médica que de otra manera no existirían.

Proceso de consentimiento informado

Un pilar de la ética en la investigación en seres humanos es que las personas que participan en la investigación clínica deben hacerlo voluntariamente. Que sea voluntario es importante, dado que es la decisión de la persona participar según sus propias preferencias y deseos. Para mantener ese ámbito de participación voluntaria, los participantes deben tener la libertad de abandonar la investigación en cualquier momento.

Los miembros del CE deben estar al tanto de los métodos utilizados para la captación de participantes, es decir, la persona responsable de la captación, cuándo se realizará el acercamiento a los participantes y cómo se lo hará. Esos son elementos sumamente importantes ya sea para asegurar o debilitar el componente voluntario. Cuando los posibles participantes reciben la propuesta a través de personas en una posición de autoridad, se pueden generar influencias indebidas o explotación. Cualquier relación de dependencia –incluso aun entre un médico y un participante– puede ocasionar una influencia injustificada. La compensación financiera intencional por la participación se relaciona principalmente con la pérdida de tiempo y las incomodidades que surgen de la participación. La compensación no debe ser tan atractiva que constituya un incentivo abrumador para aceptar riesgos más altos que lo que se aceptaría de otra manera, especialmente en el caso de los participantes en ensayos de las primeras fases. Algunos posibles participantes, como niños pequeños, no tienen la capacidad de decidir participar por ellos mismos, y en esos casos se aplican normas especiales, relacionadas con los terceros autorizados para tomar decisiones.

La ICH BPC y el Consentimiento informado

La Sección 4.8, Consentimiento informado de los participantes de ensayos, se ocupa de los aspectos básicos del consentimiento informado. En resumen, aclara que:

"El investigador debe tener la aprobación por escrito del CE del documento escrito de consentimiento informado, y cualquier otra información escrita que se proporcionará a los participantes; todo documento escrito de consentimiento informado revisado debe recibir la aprobación del CE antes de su uso; no debe contener un lenguaje que haga que el participante renuncie a ningún derecho legal, o libere al investigador, la institución o el patrocinador de responsabilidad por negligencia; y el lenguaje usado durante el proceso de consentimiento informado debe ser tan poco técnico como resulte conveniente. Antes de participar en un ensayo, los documentos escritos de consentimiento informado deben ser firmados y fechados personalmente por el participante, o su representante legal, y también por quien sea que haya llevado a cabo la conversación acerca del consentimiento informado."

La decisión de participar en un ensayo de investigación implica poner en la balanza los riesgos y los posibles beneficios antes de aceptar participar. Tanto la conversación acerca del consentimiento informado entre el investigador o su representante y los participantes, como el documento escrito de consentimiento informado y cualquier otra información escrita proporcionada a los participantes, deben incluir explicaciones de los asuntos importantes. Entre ellos se incluyen, por ejemplo, el hecho de que el ensayo implica investigación; el objetivo del ensayo; los tratamientos y procedimientos; la duración prevista del ensayo; las responsabilidades del participante; los riesgos e inconvenientes previsibles; los beneficios previstos razonables; la compensación y/o el tratamiento disponible en caso de lesiones relacionadas con el ensayo; el pago, si lo hubiera; los gastos previstos, si los hubiera; y el reconocimiento de que la participación es voluntaria, con la posibilidad de deserción (*ver el cuadro de texto* en esta página y las siguientes).

La ICH BPC también se ocupa de una serie de normas que se deben aplicar cuando se necesita el consentimiento del representante legal del participante, como cuando el participante es un menor, o es un adulto con problemas para la toma de decisiones. También existen normas de la ICH BPC para el consentimiento informado en situaciones de emergencia, cuando el consentimiento previo del participante es imposible.

En general, los ensayos clínicos deben comenzar sólo tras la obtención y documentación del consentimiento informado por escrito.

El documento de consentimiento informado proporciona un resumen del protocolo del ensayo clínico, respecto de su objetivo, tratamiento, riesgos, posibles beneficios, tratamientos alternativos y participación voluntaria. También explica los derechos de la persona por participar.

El documento está diseñado para iniciar el proceso de consentimiento informado o la conversación entre el participante y el equipo de investigación. Si luego el participante decide involucrarse en el ensayo, dará su consentimiento firmando el documento de consentimiento informado. Se le debe ofrecer una copia al participante para que pueda guardarla para un uso futuro.

El consentimiento informado no está diseñado para proteger los intereses legales del equipo de investigación, sino más bien para proteger a los participantes brindándoles información esencial acerca del ensayo e informándolos acerca de sus derechos como participantes. Pero los investigadores deben notar que el documento escrito por sí solo puede no garantizar que los participantes comprendan completamente las consecuencias de su participación en el ensayo. Por lo tanto, el investigador u otro miembro del equipo deben conversar acerca de todos los aspectos del ensayo con los posibles participantes. El equipo de estudio debe también continuar proporcionando actualizaciones a los participantes cuando surja nueva información que pueda influenciar su participación. El consentimiento informado es un proceso que debe continuar durante todo el transcurso del ensayo, y se debe entregar una copia del formulario válido de consentimiento informado al (posible) participante.

El CE sólo puede revisar y aprobar el consentimiento informado escrito y cualquier otra documentación escrita que se proporcione a los participantes. Pero el CE no puede asegurar que el proceso de consentimiento informado se realice realmente de manera adecuada en el centro de estudio. El CE tiene el derecho de realizar visitas al centro y auditorías, aunque no es común que lo haga. Cuando un ensayo está monitoreado por una entidad independiente, como un patrocinador comercial del ensayo, habrá una garantía de que el participante o su representante autorizado legalmente han firmado el documento de consentimiento informado antes de su participación en el ensayo. Sin embargo, las inspecciones de la FDA de los EE. UU. a los centros de ensayos patrocinados por la industria han mostrado que en el 8,9% de todos los centros inspeccionados el consentimiento informado no era adecuado.

Contenidos del consentimiento informado

La ICH BPC especifica que los siguientes 20 asuntos, si corresponden, deben tratarse adecuadamente utilizando lenguaje simple, en el formulario escrito del consentimiento informado. En resumen, los 20 puntos son:

- *El ensayo implica investigación.*
- *Objetivo del ensayo.*
- *Tratamiento(s) del ensayo.*
- *Procedimientos del ensayo.*
- *Las responsabilidades de los participantes.*
- *Aspectos experimentales del ensayo.*
- *Riesgos o inconvenientes previsibles.*
- *Beneficios previstos.*
- *Tratamiento(s) o procedimiento(s) alternativo(s).*
- *Compensación y/o tratamiento disponible en caso de una lesión relacionada con el ensayo.*
- *Pago al participante.*
- *Gastos para el participante.*
- *La participación es voluntaria, y el participante puede negarse a participar o abandonar el ensayo en cualquier momento.*
- *Los monitores, los auditores, el CE y las autoridades regulatorias tendrán acceso directo a las historias clínicas de los participantes.*
- *Se mantendrá la confidencialidad de los registros que identifican a los participantes.*
- *Se informará al participante o su representante si surge información que sea relevante para su deseo de continuar participando en el ensayo.*
- *Persona(s) para contactar para mayor información acerca del ensayo y los derechos de los participantes del ensayo, y en caso de lesiones relacionadas con en el ensayo.*
- *Circunstancias y/o motivos por los que la participación en el ensayo puede darse por terminada.*
- *Duración prevista de la participación en el ensayo.*
- *Número aproximado de participantes en el ensayo.*

El CE también tendrá dificultades para asegurarse de que cierta información del documento de consentimiento informado se actualice con la información antes desconocida esencial para la participación durante el transcurso del ensayo, salvo cuando haya una enmienda del protocolo del ensayo que requiera la aprobación del CE. El CE debe recibir información continua acerca de todo EAS identificado en cualquiera de los centros que participen en un determinado ensayo. Los nuevos conocimientos acerca del perfil de seguridad de un artículo en estudio deben incorporarse al consentimiento informado escrito. El camino habitual para la notificación es que el investigador de un determinado centro de estudio informe cualquier EAS identificado en su centro al patrocinador. El patrocinador posteriormente informará cada EAS a todos los investigadores que participan en el ensayo. Cada investigador finalmente informará dichos EAS a su CE local.

En conclusión, el CE tiene sólo un control parcial del proceso de consentimiento informado y sólo puede asegurar que la información proporcionada a los participantes por escrito sea correcta y hasta cierto punto adecuadamente actualizada. Pero el proceso de consentimiento real en sí mismo no suele ser verificado por los CE.

Tejido humano: Las muestras de tejido humano para ensayos clínicos aportan mucha información al desenlace del ensayo. Aquí las cuestiones éticas se centran en el acceso al tejido y el consentimiento para utilizarlo, y en las posibles inquietudes acerca de la privacidad. Se considera tejido humano a todo material biológico, incluso los líquidos corporales como la sangre. Según si se conoce al donante, puede ser: tejido identificado, no identificable o anónimo. También se lo puede definir según la forma en la que se lo obtiene: para una investigación específica, de manera casual, o para una investigación futura todavía indefinida. Las últimas dos categorías pueden generar dilemas éticos, dado que el uso *secundario* para investigaciones futuras puede no haberse considerado al momento de la obtención.

Las investigaciones iniciales con obtención de tejidos necesitan una revisión del CE y el consentimiento del donante del tejido o su representante. El consentimiento debe abarcar diversos aspectos, como el tipo y la cantidad de tejido que se recolectará, la manera en la que se lo recolectará, la seguridad y el grado de invasión de los procedimientos, los posibles usos (incluso los usos comerciales), las medidas para proteger la privacidad y mantener la confidencialidad, la cantidad de tiempo de almacenamiento, el método

Ejemplo de información de participación

"Los ensayos clínicos son un importante componente de la investigación sanitaria. Los ensayos clínicos suelen utilizarse para determinar si nuevos fármacos, procedimientos o tratamientos son más seguros o eficaces que los fármacos o tratamientos que se utilizan hasta el momento.

Muchas veces hay un grupo de control que recibe el tratamiento de referencia actual o mejor tratamiento disponible. Uno o varios grupos reciben el tratamiento en estudio.

Por lo general no hay ningún costo relacionado con la participación en un estudio. En algunos casos, los participantes pueden recibir pagos, medicamentos, exámenes o atención de seguimiento sin costo.

Se necesita su consentimiento informado verbal y por escrito antes de que pueda inscribirse en un ensayo de investigación clínica para ayudarlo a decidir si desea o no participar. El consentimiento informado para un estudio de investigación clínica debe incluir la siguiente información:

- *¿Por qué se realizará el ensayo?*
- *¿Qué es lo que esperará lograr el investigador?*
- *¿Qué se hará durante el ensayo?*
- *¿Cuánto tiempo durará el ensayo?*
- *¿Cuáles son los riesgos por la participación?*
- *¿Cuáles son los beneficios por la participación?*
- *¿Qué otros tratamientos hay disponibles si decide no participar?*
- *¿Se tiene derecho a renunciar al ensayo en cualquier momento?*

El formulario de consentimiento informado debe firmarse antes de que se inscriba en el ensayo. También es importante saber que el proceso de consentimiento informado continúa a lo largo de todo el ensayo. Puede realizar preguntas en cualquier momento: antes, durante o después del ensayo.

Se recomienda conversar acerca del consentimiento informado con su familia o amigos antes de decidir participar o no."

Información inédita, Centro de ensayos clínicos, Universidad de Hong Kong (2009).

de preservación, y el plan para la notificación de la información clínicamente relevante. Para posibilitar otros usos subsiguientes del tejido, los documentos de consentimiento deben brindar opciones respecto de las cuestiones relacionadas con los usos futuros, como negarse a cualquier uso futuro, permitir sólo el uso anónimo, permitir el uso identificado, permitir un contacto futuro para solicitar consentimiento para otros estudios, y permitir el uso codificado para cualquier tipo de ensayo futuro.

Por lo general, el CE aprueba el uso secundario de tejidos humanos identificables. El investigador debe declarar que el uso del tejido es esencial para la investigación; que se tomarán las medidas necesarias para proteger la privacidad, minimizar los daños y asegurar la confidencialidad; y que los donantes no objetaron el uso secundario en la primera etapa de la obtención de tejidos.

Muestras de tejidos en la atención médica habitual: El uso de formularios de consentimiento para la toma de muestras de tejidos de rutina es frecuente en la mayoría de los ámbitos clínicos. El lenguaje de esos formularios suele ser general y abierto, y se otorga autorización para utilizar, conservar y destruir muestras, según las necesidades del laboratorio clínico, sin notificación al paciente. Muchas veces los CE no están al tanto de que las muestras de tejidos de rutina se utilizan de manera secundaria para fines investigativos.

Tejido reproductivo humano: Existen inquietudes éticas específicas en relación con las investigaciones que utilizan fetos humanos y tejidos fetales, embriones, células madre y gametas (óvulos/espermatozoides). Las células madre se caracterizan por su capacidad de renovarse a través de la división y la diferenciación. Muchos creen que la investigación con tejido reproductivo humano puede ser la llave para curar enfermedades tales como la diabetes, el mal de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Las opiniones éticas acerca de la investigación con tejido reproductivo humano son muy diversas, y las creencias religiosas son uno de los factores principales del debate en curso. Algunos países han prohibido por el momento ese tipo de investigación, mientras que otros la consideran moralmente aceptable y beneficiosa para alcanzar avances médicos buscados desde hace mucho tiempo. Cada país tiene sus propias normas respecto de la investigación con tejido reproductivo humano, así que esos asuntos éticos específicos no se tratan en esta Guía.

Investigación de la genética humana: La investigación de la genética humana busca comprender los aportes genéticos a la salud y las enfermedades e identificar nuevos enfoques para la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Las predisposiciones genéticas de una persona pueden utilizarse para prevenir o moderar enfermedades. Cada persona responde de una manera distinta a los fármacos, y algunas veces los efectos son impredecibles. Las diferencias en la influencia genética en la expresión o el funcionamiento de las proteínas a las que apuntan los fármacos pueden contribuir considerablemente a la variación en las respuestas de las personas. Esa intersección entre la genética y la medicina tiene el potencial para brindar un nuevo grupo de herramientas de diagnóstico de laboratorio clínico para individualizar y optimizar las terapias con fármacos.

La investigación de la genética humana debe cumplir los principios éticos generales de la investigación con tejidos humanos. Es particularmente importante desde el punto de vista ético que se desarrolle un plan para gestionar la información que pueda ser develada, tanto a través de la aprobación de un CE como en la obtención del consentimiento informado de los participantes. Además, los participantes deben tener la oportunidad de recibir la información genética revelada acerca de ellos y decidir si dicha información se comparte con otras personas. Si se brinda información de la investigación genética a un participante, debe haber asesoramiento genético disponible.

Análisis secundario de la base de datos clínica

El análisis secundario de una base de datos es el uso en la investigación de información contenida en conjuntos de datos creados anteriormente, ya sea que se la haya recopilado de manera retrospectiva o prospectiva, o que represente información de investigación o clínica normal.

Los proyectos con bases de datos suelen utilizar el mismo conjunto de datos para responder varias preguntas investigadas relacionadas. El uso secundario de información ya recopilada, cuando los participantes no han dado su consentimiento para dicho uso, está normalizado de diversas maneras en los distintos países o regiones. Para el análisis de las bases de datos clínicas con fines

hospitalarios administrativos, por lo general no es necesaria la revisión o aprobación de un CE. Sin embargo, es necesario que un CE revise y acepte el análisis secundario de estudios de bases de datos clínicas como requisito para la publicación en numerosas publicaciones biomédicas internacionales.

La mayoría de los CE exigen que los investigadores presenten una descripción del proyecto de análisis secundario de la base de datos, incluyendo elementos tales como el campo y el fin de la base datos, los tipos de estudios que se prevé utilizarán información de la base de datos, los beneficios previstos, los daños previstos y las medidas para minimizarlos, las fuentes de información acerca de los pacientes a las que se accederá, información acerca de la abstracción de datos, cualquier conexión de los datos, las medidas que asegurarán la seguridad de los identificadores personales, y los detalles acerca de si la información se enviará a algún otro lugar. La necesidad de contactar a cada participante y de obtener su consentimiento para la utilización de la información depende de las leyes y normas locales, la naturaleza del interrogante investigado y la sensibilidad de la información.

Participantes vulnerables

La cuestión principal respecto de la vulnerabilidad es evaluar la *capacidad mental* de los posibles participantes para brindar el consentimiento. Existen diversos tipos de vulnerabilidad (*ver cuadro de texto*). La que interesa a los CE es la vulnerabilidad a la coacción o a influencias indebidas. Ese tipo de vulnerabilidad ocurre cuando la capacidad mental de los participantes para otorgar el consentimiento está disminuida, como en el caso de los adultos que sufren de demencia o los niños. Otras personas que tienen una capacidad limitada para otorgar el consentimiento son los estudiantes, los prisioneros, las mujeres en algunas culturas, y los empleados. Cabe destacar que las mujeres embarazadas no son vulnerables de por sí salvo que el ensayo suceda durante el trabajo de parto o el parto; la vulnerabilidad es del feto.

El CE tiene un papel importante en la supervisión de los ensayos clínicos: asegurar que se protejan los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes, especialmente en el caso de los participantes vulnerables, que son quienes más necesitan dicha protección. La implementación local de la función protectora de los CE se realiza a través de sus procedimientos operativos, que por lo general son propios de cada institución. Dado que los ensayos clínicos se están realizando con más frecuencia en regiones emergentes para los ensayos clínicos, todos los interesados deben estar al tanto de los nuevos desafíos, y de las soluciones que puedan mejorar la protección de las personas vulnerables en todo el mundo.

¿Qué es lo que hace que un participante sea vulnerable?

La definición de los participantes vulnerables según la ICH BPC es la siguiente: "*Personas cuya disposición para participar como voluntarios en un ensayo clínico pueda estar influenciada indebidamente por la expectativa, sea o no justificada, de beneficios relacionados con la participación, o de una respuesta en represalia por parte de personas de jerarquía superior en caso de negarse a participar. Entre los ejemplos se encuentran los miembros de grupos con estructuras jerárquicas, como los estudiantes de medicina, farmacia, odontología y enfermería, el personal subordinado de hospitales y laboratorios, los empleados de la industria farmacéutica, los miembros de las fuerzas armadas, y las personas detenidas. Otros sujetos vulnerables son los participantes con enfermedades incurables, las personas que viven en residencias de ancianos, las personas desempleadas o en la pobreza, quienes están en situaciones de emergencia, los grupos de minorías étnicas, las personas sin hogar, los nómades, los refugiados, los menores, y quienes no tienen la capacidad de otorgar el consentimiento.*"

Los ensayos clínicos que se realizan en regiones emergentes enfrentan un problema único en común, a diferencia de los ensayos realizados en regiones establecidas: se trata de la escasez relativa de investigadores clínicos experimentados para la conformación de un CE. Sumado a altas tasas de analfabetismo y una escasez en los servicios públicos de atención médica, eso crea un ámbito particularmente delicado para las personas vulnerables. Por ejemplo, ¿no se debería permitir la participación de personas analfabetas en ensayos clínicos, o se debería alterar el proceso de consentimiento informado? Las limitaciones o la imposibilidad de acceder a la atención médica pública aumentan los incentivos para la participación

en ensayos, debido a la falta de un tratamiento alternativo. Eso también genera un dilema ético para los participantes que viven con una enfermedad crónica, dado que los tratamientos de estudio suelen retirarse una vez que el ensayo se completa. La definición y la protección de los participantes vulnerables son asuntos manejados por las leyes y normas locales, y eso constituye sin dudas una importante y creciente inquietud respecto de los ensayos realizados en zonas emergentes. Aquí las regiones emergentes para ensayos clínicos se definen como las regiones o países fuera de América del Norte y la antigua Europa Oriental, salvo algunos países ya establecidos como Israel, Sudáfrica, Australia, Nueva Zelanda y Japón.

Un conflicto: Actualmente, las autoridades regulatorias desean tanto proteger como incluir a los participantes vulnerables en los ensayos clínicos, lo que pone al CE bajo cierta presión. Por ejemplo, los niños se consideran una población vulnerable para los ensayos, ya que pueden no comprender totalmente el concepto de los riegos, beneficios y responsabilidades de la participación en los ensayos; por eso, también pueden ser más vulnerables a diversos tipos de presiones externas. Por el otro lado, muy pocos productos medicinales se prueban en niños, lo que hace que los productos medicinales se rotulen según los ensayos en poblaciones de adultos.

Privacidad y confidencialidad

La privacidad implica estar libres de la interferencia de otros, especialmente en relación con la información personal, los pensamientos y las opiniones, y las comunicaciones personales con otros.

La confidencialidad incluye la responsabilidad de proteger dicha información personal del acceso, el uso, la divulgación, la modificación, la pérdida o el robo no autorizados. Los investigadores deben mantener la confidencialidad de la información personal de los participantes y deben describir los procedimientos utilizados para cumplir las obligaciones de confidencialidad en todas las etapas del ciclo de investigación. Al utilizar datos individuales ya recopilados para un nuevo proyecto de investigación –secundario–, se necesita obtener la aprobación de un CE, y es posible que también sea necesario el consentimiento informado de los participantes correspondientes, según lo indique el CE.

Monitoreo de la seguridad

El CE debe asegurar que el ensayo clínico incorpore un plan para evaluar la seguridad de los participantes. El CE debe tener y seguir políticas y procedimientos escritos para la revisión del plan y determinar que el plan de monitoreo de los datos y la seguridad proporcione una protección adecuada para los participantes. El CE puede sugerir que inicialmente se inscriban unos pocos participantes al ensayo, tras lo cual se realiza una recopilación de datos a cargo de un monitor independiente. Luego se procede a una revisión de los datos a cargo de un bioestadístico, antes de que se continúe con el resto del ensayo. Para los ensayos complejos o de alto riesgo, puede que se necesite establecer un comité institucional multidisciplinario o externo de monitoreo y seguridad de datos (CMSD). Un CMSD debe ser autónomo en el ensayo, y el CE debe recibir copias de todos los informes y recomendaciones que realice el CMSD. Habitualmente, el CMSD informa sus hallazgos al patrocinador y debe realizar recomendaciones de suspender o finalizar el ensayo si surgen inquietudes serias acerca de la seguridad. Sin embargo, la decisión final depende del patrocinador.

Aunque se recomienda que se considere la posibilidad de contar con un CMSD para todos los ensayos clínicos, hay unos pocos casos en los que no es necesario. Los ensayos clínicos pueden ser de diferentes naturalezas; algunos ensayos clínicos pueden tener altos riesgos previstos, mientras que otros ensayos continúan por un largo período de tiempo.

Por lo tanto, puede que sea deseable que se monitoreen permanentemente diversos aspectos de dichos ensayos, tanto por motivos de seguridad como por otras razones (*ver cuadro de texto*).

Un CMSD independiente es representado por un grupo de expertos externos al ensayo que revisa los datos acumulados de un ensayo clínico que está en curso. Habitualmente, el monitoreo de la seguridad es la principal preocupación del CMSD, pero otros aspectos de un ensayo clínico, como el diseño del ensayo, pueden ser también su responsabilidad. Ese trabajo de monitoreo suele realizarse sobre los datos enmascarados acumulados del tratamiento de un ensayo clínico en curso. Ocasionalmente, el CMSD puede necesitar también tener acceso a información no enmascarada acerca del tratamiento. Si es así, es importante asegurar la integridad científica del ensayo para que, por ejemplo, la información descifrada se mantenga dentro del CMSD.

La ICH BPC y los CMSD

En la Norma de BPC de la ICH, el comité de monitoreo y seguridad de datos (CMSD), formalmente mencionado como el comité independiente de monitoreo de datos (CIMD), se describe como:

"Un comité independiente de monitoreo de datos que puede ser establecido por el patrocinador para evaluar en intervalos el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y los criterios de valoración de la eficacia más importantes, y para recomendar al patrocinador continuar, modificar o detener un ensayo".

Entidades externas que supervisan los ensayos clínicos: En la práctica, suele haber más de una entidad externa que monitorea el progreso de un ensayo clínico, aunque la responsabilidad final por su realización corresponde al patrocinador y el investigador. El CE y el CMSD son ejemplos de entidades externas que monitorean diversos aspectos de un ensayo clínico. Algunos ensayos también cuentan con un comité de conducción, especialmente los grandes ensayos multicéntricos. Dicho comité por lo general supervisa áreas como el valor científico del protocolo, la garantía de la calidad y la calidad científica del informe final del ensayo.

Creación de un CMSD: En ensayos de enfermedades que ponen en riesgo la vida es habitual tener un CMSD en primer lugar desde el punto de vista ético. Además de las inquietudes éticas y de seguridad, hay otros factores que pueden llevar a la creación de un CMSD, como la necesidad de detener tempranamente el ensayo en los análisis intermedios planificados con anterioridad o la necesidad de modificar el diseño del ensayo según el análisis intermedio de datos descifrados para los diseños de ensayos adoptivos, que suelen ser más complejos (*ver página 34*). Sin embargo, para las modificaciones considerables del diseño se necesitan el asesoramiento de la autoridad regulatoria y la revisión y aceptación del CE.

La creación de un CMSD debe completarse durante la fase de planificación del ensayo, y el CMSD debe funcionar plenamente antes del comienzo del ensayo. Se deben considerar la composición del CMSD y las calificaciones e independencia de los miembros. Dentro del comité, se necesitan por lo menos un médico clínico idóneo, un estadístico médico y un experto en ética. Por razones prácticas, el número de miembros de un CMSD debe ser limitado.

Para evitar los conflictos de intereses, los miembros del CMSD no deben, por ejemplo, ser empleados del patrocinador ni participar como autores de ninguna producción científica subsiguiente del ensayo. El CMSD no es en general totalmente independiente del patrocinador, ya que el patrocinador es responsable de la creación del comité y financia su funcionamiento. Los miembros del CMSD actúan más bien como consultores independientes del patrocinador.

Responsabilidad del CMSD: El patrocinador y los investigadores deben proporcionar puntualmente al CMSD la información necesaria para el monitoreo del ensayo, documentada por escrito antes del comienzo del ensayo. Un punto sumamente importante del trabajo del CMSD es asegurar la integridad del ensayo en curso, y el patrocinador debe contar con políticas adecuadas para asegurar dicha integridad.

El CMSD es responsable de la adecuada comunicación de sus recomendaciones. Si el CMSD recomienda algún cambio en la realización del ensayo, se debe proporcionar suficiente información para que el patrocinador pueda decidir si pondrá en práctica dichas recomendaciones y cómo lo

hará. La implementación de las recomendaciones hechas por el CMSD es únicamente responsabilidad del patrocinador.

Procedimientos de trabajo del CMSD: Debido a la participación del CMSD en la supervisión del ensayo clínico, se pondrán a su disposición detalles delicados pertenecientes al ensayo, como, por ejemplo, información descifrada acerca de los tratamientos. Entonces, es importante la transparencia en cuanto a los procedimientos utilizados por el CMSD. Se deben documentar y describir los siguientes aspectos: responsabilidades, miembros y calificaciones, declaración de posibles conflictos de intereses, frecuencia y formato de las reuniones, procedimientos de comunicación, flujo de datos, planes de análisis estadístico, procedimientos para interactuar con el patrocinador y las demás partes, plazos y formato de análisis para la evaluación del CMSD y sus reuniones (tanto abiertas como cerradas).

Estudios de investigación iniciados por investigadores: También es posible que se decida crear un CMSD para ensayos iniciados por el investigador. En ese caso, el comité funciona de manera similar a lo descripto anteriormente. Las tareas correspondientes al patrocinador pasan al investigador principal del ensayo.

Comunicación entre el CE y el CMSD: La interacción entre el CE y el CMSD varía según cada ensayo y ámbito. La solicitud para el CE debe incluir la información más importante acerca de la existencia de un CMSD para un determinado ensayo. El CE puede solicitar que la información que pueda influenciar el perfil de seguridad u otros elementos esenciales del ensayo sea proporcionada al CE por el CMSD a través del investigador.

Procedimientos de captación de participantes

Procedimientos de captación: La captación de participantes para un ensayo puede llevarse a cabo a través del conjunto de pacientes de un centro de estudio, la derivación de participantes desde otras clínicas o mediante la publicidad o la propuesta o selección directa entre el público. Más allá del método de captación que se utilice, dicha información debe definirse claramente en la solicitud para el CE incluyendo información sobre las publicidades y otras formas de captación (*ver cuadro de texto*).

La ICH BPC establece que el CE debe obtener los siguientes documentos:

- *Protocolo del ensayo.*
- *Enmienda(s).*
- *Formulario del consentimiento informado por escrito.*
- *Procedimientos de captación de participantes; p. ej., publicidades.*
- *Folleto del investigador.*
- *Información acerca de los pagos y compensaciones disponibles para los sujetos.*
- *Curriculum vitae actualizado del investigador.*

El investigador puede consultar los archivos hospitalarios de sus pacientes antes de la presentación de la solicitud ante el CE para seleccionar posibles participantes en relación con los criterios de inclusión y exclusión específicos del protocolo. Sin embargo, se debe informar previamente al participante y éste debe aceptar que su historia clínica sea revisada y utilizada con ese fin. Otros médicos pueden derivar a sus pacientes al centro de ensayo, pero debe aclararse que dichos participantes hayan sido informados previamente y hayan otorgado su consentimiento para que su historia clínica pueda ser revisada y utilizada con ese fin. Sin embargo, no se trata de normas estrictas, dado que varían según el país. En algunos países el médico que realiza la derivación puede recibir un *pago por la intermediación*, que debe describirse en la solicitud para el CE. El pago por la intermediación debe ser razonable y reflejar el trabajo relacionado con la selección de los posibles participantes y cualquier reducción en los ingresos durante el transcurso del ensayo. Algunos bioéticos consideran que los *pagos por la intermediación* o *pagos por la derivación* faltan categóricamente a la ética. En algunos países, no se permite la utilización de los sistemas informáticos sanitarios para la identificación de posibles participantes sin el consentimiento de cada participante.

Las publicidades para la captación de participantes –p. ej., en periódicos, radios, carteles, etc.– están sujetas a la revisión y aprobación del CE. Si se identifica a los participantes entre el público, es

importante informar al médico a cargo de su atención –tras la obtención de su consentimiento para el contacto– acerca del ensayo, y también asegurarse de que el participante no tenga ningún problema de salud o tratamiento médico desconocido que pueda infringir los criterios de inclusión y exclusión.

Categorías de inclusión y exclusión de participantes en ensayos: Debe haber una distribución justa de los beneficios e inconvenientes de la investigación. Las personas o grupos especiales no deben cargar con más inconvenientes por la participación en la investigación, ni tampoco se los debe excluir erróneamente de los posibles beneficios de la participación. Por ejemplo, no se debe excluir de la investigación a personas por su cultura, falta de ciertas habilidades lingüísticas, religión, raza, discapacidad, orientación sexual, origen étnico, sexo o edad, salvo que haya una razón científica válida para dicha exclusión. Cuando en el ensayo haya participantes que no sean capaces de proporcionar el consentimiento informado, el CE debe asegurarse de que el interrogante investigado sólo pueda resolverse con la participación de dichas personas.

Publicidades para los participantes: El CE debe revisar y aprobar todas las publicidades que se utilizarán para la captación de participantes para todos los ensayos clínicos. La información aceptable e inaceptable para una publicidad está bien definida. No deben incluirse afirmaciones que sostengan implícita o expresamente la seguridad o eficacia, que pongan un énfasis indebido en la compensación económica (aunque la mención de dicha compensación está permitida), que sostengan implícita o expresamente que la investigación está aprobada por el gobierno, que utilicen el término *nuevo/a* (es decir, *nuevo medicamento de investigación*, *nuevo medicamento investigado*), que nombren el artículo en estudio, o que promuevan el medicamento en cuestión.

La publicidad para obtener participantes para ensayos clínicos está permitida y se usa en muchos países, y cada vez se utilizan más los medios de comunicación. Existen diversas normas acerca de cómo se debe presentar un aviso. Aquí se detalla la norma desarrollada por el Departamento de Asuntos Médicos de la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica (ABPI, por las siglas en inglés) en 2002. Establece que:

Se debe invitar a un CE a revisar todos los materiales utilizados para la captación de sujetos para todas las fases de los ensayos clínicos, incluso, entre otros:

- Publicidades televisivas y radiales.
- Cartas, carteles y boletines informativos.
- Publicidades en periódicos.
- Sitios Web en la Internet.

La información esencial para una publicidad:

- Una declaración que indique que el ensayo implica investigación.
- Un nombre y número de teléfono de contacto para que utilicen los participantes.
- Algunos de los criterios de elegibilidad.
- La posible duración de la participación de los participantes para un ensayo específico.
- Que la publicidad fue aprobada por un CE.
- Que se informará al médico del participante acerca de su participación en el ensayo clínico.
- Que cualquier respuesta al aviso se registrará pero no indicará ninguna obligación.

Otros contenidos adicionales permitidos:

- Puede describirse el objetivo de la investigación.
- La ubicación de la investigación.
- Puede nombrarse la empresa o institución relacionada si corresponde.

Afirmaciones que no deben utilizarse:

- Afirmaciones implícitas o expresas de seguridad o eficacia.
- Énfasis indebido en la compensación económica, aunque su mención está permitida.

- Cualquier afirmación implícita o expresa de que la investigación está aprobada por una autoridad regulatoria.
- El término *nuevo/a* salvo que se lo califique, es decir, *nuevo medicamento de investigación*, *nuevo medicamento investigado.*
- El nombre del compuesto.
- Se debe tener precaución para asegurar que las publicidades no promocionen de ninguna manera el medicamento en cuestión.

Calificaciones del investigador y el personal de investigación

Ni la Norma de BPC de la ICH ni la Declaración de Helsinki proporcionan una definición completa de las calificaciones de un investigador (*ver cuadro de texto*).

No queda claro según esas dos definiciones si el investigador debe ser un médico con una matrícula médica válida, especializado en el área terapéutica específica. Ninguna de las dos definiciones de las calificaciones del investigador distingue entre los estudios de intervención en seres humanos, como los ensayos clínicos, y los estudios de observación.

Sin embargo, la definición generalizada de investigadores calificados se refiere, de hecho, a cualquiera de los dos tipos: investigadores para ensayos clínicos en productos medicinales regulados por una autoridad regulatoria gubernamental local o extranjera, o para otros estudios en seres humanos.

El CE debe juzgar la idoneidad del investigador mediante su educación, capacitación y experiencia para asumir la responsabilidad por la adecuada realización del ensayo, y debe determinar si el investigador está calificado o no. Para los ensayos clínicos de productos medicinales regulados por una autoridad regulatoria gubernamental local o extranjera, por lo general el investigador debe ser un médico calificado autorizado a proporcionar atención médica según las leyes del país o la provincia en la que está ubicado el centro donde se realiza el ensayo clínico. Para otros ensayos clínicos, no siempre es necesario que el investigador sea un médico calificado. Pero en la solicitud para el CE se debe nombrar un médico calificado como coinvestigador, que esté dispuesto a aceptar responsabilidades clínicas como la supervisión de los miembros del equipo clínico durante todo el transcurso del ensayo.

Calificaciones de los investigadores según la ICH BPC:

"*Los investigadores deben ser idóneos por su educación, capacitación y experiencia para asumir las responsabilidad por la correcta realización del ensayo, deben cumplir todas las calificaciones especificadas por los requisitos regulatorios pertinentes, y deben proporcionar comprobantes de dichas calificaciones a través de un curriculum vitae actualizado y/o otros documentos relevantes solicitados por el patrocinador, la JRI/CEI o las autoridades regulatorias.*"

Calificaciones de los investigadores según la Declaración de Helsinki, 2008:

"*La investigación médica con participantes humanos debe ser realizada sólo por personas con la idoneidad y la capacitación científica adecuadas. Para la investigación en pacientes o voluntarios sanos se necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y con la idoneidad adecuada. La responsabilidad por la protección de los sujetos de investigación debe recaer siempre en el médico u otro profesional de la salud y nunca en los sujetos de investigación, aunque éstos hayan dado su consentimiento.*"

Conflicto de intereses financieros

Un conflicto de intereses puede definirse como toda situación en la que una persona o empresa esté en una posición en la que los intereses personales o empresariales pudieran interferir con una obligación profesional. La existencia de un conflicto de intereses no es una prueba de haber obrado mal, y para muchos profesionales es prácticamente imposible evitar tener conflictos de intereses. Alguien acusado de participar en un conflicto de intereses puede negar que exista un conflicto porque no actuó indebidamente. Sin embargo, puede existir un conflicto de intereses incluso si no hay ninguna acción indebida como resultado.

La influencia de la industria farmacéutica en la investigación médica ha sido motivo de grandes preocupaciones. En 2009 un estudio mostró que "*un número de instituciones académicas*" no tienen normas claras respecto de las relaciones entre sus CE y la industria. Notificar cualquier conflicto de intereses financieros al CE es asegurar una expectativa razonable de que el diseño, la realización o la notificación de la investigación financiada no estará sesgada por ningún interés financiero conflictivo de un investigador. Los conflictos de intereses incluyen, entre otros:

- Salarios u otros pagos por servicios, p. ej., honorarios o tarifas por asesoramiento.
- Intereses patrimoniales, p. ej., acciones, opciones de compra/venta de acciones, u otros intereses de propiedad.
- Derechos de propiedad intelectual, p. ej., patentes, derechos de autor y regalías por esos derechos.

Los conflictos de intereses financieros que pueden afectar la sinceridad de la investigación y la protección de los participantes nunca son bienvenidos, pero de vez en cuando se los expone en informes en los medios. Los investigadores, las instituciones y los miembros del CE deben identificar y tratar los posibles conflictos de intereses y cómo se los puede manejar para asegurar la confiabilidad para todas las partes involucradas. Las instituciones deben contar con políticas y procedimientos acerca de los conflictos de intereses financieros para identificar, prevenir, notificar y tratar los conflictos de intereses. Los miembros del CE también deben notificar los conflictos de intereses conocidos y, si es necesario, renunciar a los debates y las decisiones del CE. Los investigadores también deben notificar al CE los conflictos de intereses financieros individuales reales o posibles que puedan afectar su investigación. Está permitido que el investigador de un ensayo clínico reciba una compensación financiera razonable por la conducción del ensayo en sí misma.

En general, ¿cómo atenuar los conflictos de intereses importantes?: Evitarlos por completo o abstenerse de las decisiones en las que exista un conflicto de ese tipo; identificar los conflictos de intereses dando a conocer la información financiera; minimizar los problemas de conflictos de intereses a través de códigos de ética y revisiones hechas por colegas.

Informe de prensa, 2009: *"Un abogado que ayudó a lograr un acuerdo multimillonario con una universidad tras la muerte de un participante de un estudio es considerado desde entonces un experto en cómo los ensayos clínicos pueden salir mal. El acuerdo no se ha divulgado, pero se cree que es por unos US$10 millones. Según indican los observadores, los casos pendientes del abogado en los EE. UU. serán mucho más desafiantes. Entre ellos, se encuentran un caso contra una universidad en representación de una mujer que sufrió una intoxicación hepática temporal en un ensayo; un juicio contra un centro de investigación contra el cáncer por haber supuestamente provocado daños a los sujetos en un estudio que apuntaba a hacer más seguro el transplante de médula ósea; una demanda contra una universidad en representación de una paciente y su esposo, quienes sostienen que sufrieron daños por un medicamento experimental para facilitar la regeneración nerviosa; un juicio contra cuatro científicos universitarios en el que se alega que los participantes sufrieron daños en un ensayo de una vacuna contra el melanocarcinoma y otro contra una universidad por un paciente esquizofrénico que se suicidó después de que los investigadores dejaron de administrarle su medicación deliberadamente."*

Seguro e indemnización en los ensayos clínicos

El objetivo de un acuerdo indemnizatorio es brindar una protección legal para los participantes en caso de que surja una circunstancia adversa imprevista durante el transcurso de un ensayo clínico. La indemnización es un tipo de contrato para compensar a una persona por una determinada pérdida o daño. Para cubrir los costos que pueda incurrir por el otorgamiento de indemnizaciones, el indemnizador puede obtener un seguro para ensayos clínicos. Es importante que los participantes de los ensayos clínicos estén asegurados para recibir tratamiento por eventos adversos relacionados con la participación en el ensayo clínico (*ver cuadro de texto*). Muchas veces las pólizas de los planes de salud definen los ensayos clínicos como *experimentales* o *de investigación*. En esos casos, el seguro médico normal puede no cubrir los costos de lo que en realidad es atención de rutina, es decir, los costos de las visitas al médico, la permanencia en el hospital y pruebas o

tratamientos que incluso estarían cubiertos si el participante no estuviera participando en un ensayo clínico.

El seguro para ensayos clínicos debe cubrir las siguientes responsabilidades:

- Negligencia profesional en el transcurso de la realización de ensayos clínicos.
- Responsabilidad por el producto, en caso de que un producto en investigación ocasione lesiones.
- Responsabilidad sin admisión de culpa, para proporcionar una compensación para los participantes en investigaciones, más allá de quién sea responsable por el hecho, en caso de que sufran una lesión importante y duradera (incluso enfermedades) que, en la consideración de las probabilidades, pueda ser atribuida a su participación en el ensayo clínico.

Un ensayo clínico patrocinado por la industria debe en general contar con un seguro para ensayos clínicos, y es posible que el CE solicite que se le proporcione una copia de la póliza de seguro válida salvo que el patrocinador sea una gran empresa capaz de garantizar la cobertura. Algunos CE no revisarán una solicitud sin tener una copia del seguro o indemnización para el ensayo clínico. La cobertura del seguro normalmente se otorgará sólo una vez que el CE haya revisado y aceptado la solicitud como corresponda.

Para los ensayos clínicos no patrocinados por la industria, la institución o cualquier otro patrocinador sin fines de lucro será responsable de la indemnización o cobertura de seguro. El seguro para ensayos clínicos o la garantía de indemnización del patrocinador protege a la institución de la responsabilidad legal de pagar compensaciones o daños resultantes de cualquier reclamo realizado por los participantes por lesiones corporales ocasionadas por cualquier acto, error u omisión relacionado con los ensayos clínicos aprobados por el CE. Las lesiones ocasionadas por la mala conducta de las instituciones pueden no estar cubiertas por el seguro o la garantía del patrocinador. Sin embargo, hay excepciones en las que los patrocinadores que no pertenecen a la industria se niegan a asumir la responsabilidad por la indemnización, lo cual debe tratarse en el consentimiento informado.

En algunas regiones como la Unión Europea y Australia, hay un requisito básico que no permite realizar ningún ensayo clínico sin proporcionar tanto un seguro como una indemnización para cubrir la responsabilidad del investigador y el patrocinador. Pero eso no es así en otros lugares. En algunos países, el CE puede exigir una responsabilidad tan alta que muchas aseguradoras se niegan a asumirla, y en otros el patrocinador es responsable por cualquier daño, incluso si no es su culpa.

El principio básico es que se debe contar con un seguro/indemnización para ensayos clínicos más allá de que se trate de un patrocinador de la industria o externo a ésta, pero existe una gran variación geográfica y local en los requisitos, las leyes y las pólizas de seguro/indemnización.

Elementos de la póliza de seguro: Es posible que se solicite que se presente al CE una copia original o certificada de la póliza original, junto con la traducción certificada en caso de ser necesaria. El seguro puede ser específico para un ensayo o cubrir más de uno. Los siguientes puntos deben por lo general especificarse explícitamente en una póliza de seguro para ensayos clínicos para su presentación ante el CE:

- Nombre, apellido, nombre comercial y dirección de la compañía de seguros.
- Riesgos cubiertos para los gastos de tratamiento, enfermedades, discapacidad y muerte.
- Fecha de comienzo y terminación de la cobertura.
- Límite de responsabilidad, por persona y en total.
- Monto de las primas, fechas de vencimiento y lugar de pago.
- Fecha de emisión de la póliza.
- Firma original.
- Condiciones especiales.
- Cualquier cobertura adicional.
- Países para los que la póliza proporciona cobertura.
- Deducibles o la existencia de coseguros.

La Declaración de Helsinki y la ICH BPC: Ni la Declaración de Helsinki ni la Norma de BPC de la ICH abordan el tema de la responsabilidad legal y el seguro en ensayos clínicos.

Documentos esenciales de los ensayos clínicos

Los documentos esenciales son aquellos que permiten la evaluación de la realización de un ensayo y la calidad de los datos. Sirven para demostrar el cumplimiento por parte del investigador, el patrocinador y el monitor de las BPC y los requisitos de las autoridades regulatorias correspondientes. La presentación de los documentos esenciales en los centros de investigación y los centros de patrocinio también permite una gestión exitosa del ensayo. Se trata, además, de los documentos que el patrocinador suele auditar y que la(s) autoridad(es) regulatoria(s) suele(n) inspeccionar. El CE debe revisar y tener acceso a algunos de los documentos esenciales, mencionados a continuación:

- Folleto del investigador: para documentar que la información científica actualizada y relevante acerca del artículo en estudio se ha proporcionado al investigador.
- Protocolo y enmiendas firmados: para documentar la aceptación del investigador y el patrocinador al protocolo y la(s) enmienda(s).
- Cuestionario(s) para los participantes.
- Documentación de consentimiento informado.
- Otra información escrita que se otorgará a los participantes.
- Publicidades para la captación de participantes.
- Curriculum vitae y otros documentos que muestren las calificaciones de los investigadores y coinvestigadores.
- Informes de EAS e informes relacionados.
- Informes intermedios o del progreso.
- Informe final.

Además de esos documentos esenciales, según lo recomendado en la Norma de BPC de la ICH, el CE puede solicitar otros documentos, como los que se mencionan a manera de ejemplo a continuación:

- Declaración del seguro para ensayos clínicos.
- Formularios de informe de casos (FIC) y otros formularios de datos utilizados para recopilar información.
- Declaración de indemnización firmada por el patrocinador.
- Declaración de conflicto de intereses firmada por el investigador.
- Declaración firmada por el jefe del departamento que indique que el investigador es idóneo para el ensayo y que hay recursos disponibles en el departamento.
- Declaración de la institución acerca de los acuerdos con el patrocinador.
- Declaración de la institución acerca del seguro para ensayos clínicos.
- Pagos por intermediación: pagos a médicos u otros profesionales de la salud por la derivación de sujetos a los investigadores.
- Pagos de bonos: pagos para el investigador o la institución por una mejora en la inscripción.
- Pagos de bonos para los coordinadores del estudio o los encargados de la inscripción: pago realizado a los coordinadores del estudio por una mejora en la inscripción.

Registro del ensayo clínico

Algunos países e instituciones tienen normas que hacen obligatorio el registro de los proyectos de investigación clínica y los ensayos clínicos en un registro de ensayos disponible al público antes del comienzo de un ensayo. Por ejemplo, el acceso libre a información en la red acerca de los ensayos clínicos se considera importante para el público. También brinda un panorama completo de las investigaciones anteriores, ya sean negativas o exitosas. Es posible que se solicite que el CE monitoree el cumplimiento del registro del ensayo clínico según las políticas y normas locales.

Durante la década pasada, se dio una tendencia que hizo que los ensayos clínicos fueran registrados. Dos organizaciones distintas impusieron ese avance: las autoridades regulatorias y las publicaciones científicas.

Las autoridades regulatorias y el registro de ensayos: Desde fines de la década de 1990, las autoridades reguladoras de fármacos han puesto más énfasis en la necesidad de publicar la información esencial acerca de los ensayos clínicos en curso en registros de ensayos abiertos al público. Eso ha sido una inquietud explícita para quienes sufren enfermedades que ponen en riesgo la vida, como el VIH/SIDA y el cáncer, ya que aumentaría la posibilidad de los pacientes de identificar ensayos para su participación. Desde 2007, la FDA de los EE. UU. ha hecho obligatorio por ley el registro de todo ensayo de fase II y III –aunque no de los ensayos de fase I– dado que está planificado el uso de los datos recopilados en la solicitud de nuevos fármacos. Cada ensayo debe registrarse antes de su comienzo, y se estableció un sistema para penar los incumplimientos.

Las jurisdicciones fuera de los EE. UU. también han adoptado procedimientos y requisitos de registro de ensayos, y el panorama de registro de ensayos está cambiando rápidamente. Un CE debe estar al tanto de los requisitos locales para el registro de ensayos clínicos e incluirlos en sus procedimientos operativos.

Las publicaciones científicas y el registro de ensayos: Desde 2004, el Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE, por las siglas en inglés) ha establecido una política que impone el registro de los ensayos de intervención –fases II a IV– en un registro público aceptado de ensayos para que se los pueda considerar para la inclusión en sus publicaciones. La política se hizo obligatoria en Julio de 2005, y el registro debe realizarse antes del inicio de la inscripción de pacientes. Esa política se ha ampliado para incluir a los ensayos de fase I. La política acepta solamente unos pocos registros de ensayos específicos acreditados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La razón principal por la que se introdujo esa política está relacionada con el denominado fenómeno del *sesgo de publicación*; los ensayos clínicos exitosos tienen una probabilidad mucho mayor de ser incluidos en una publicación científica que los ensayos que no fueron exitosos. El impacto del sesgo de publicación es que la literatura científica está demasiado representada por "historias exitosas", lo que genera un panorama distorsionado. Los registros de ensayos, por lo tanto, permiten la identificación de todos los ensayos, incluso aquellos que nunca se publicaron.

La consecuencia de esa política de publicación de los ensayos en un registro es que es posible que se rechace el manuscrito de un investigador por no haber sido registrado correctamente antes del comienzo del ensayo. Es una responsabilidad fundamental del investigador adherir a la política de publicación. Sin embargo, cabe mencionar que sólo unas pocas publicaciones han adoptado dicha política. La mayoría de las publicaciones médicas no mencionan la política en sus instrucciones para autores. Sólo unas pocas exigen el uso de los pocos registros acreditados por la OMS. Cada CE debe consultar los lineamientos institucionales y las reglas locales acerca del registro de ensayos, ya que éstos determinan el papel del CE en el monitoreo del cumplimiento del registro del ensayo.

ICH BPC/Declaración de Helsinki y registro de ensayos: La Norma de BPC de la ICH no aborda este tema, pero una breve oración agregada a la versión de 2008 de la Declaración de Helsinki establece que: *"Todo ensayo clínico debe estar registrado en una base de datos accesible al público antes de la captación del primer sujeto".*

Registro de ensayos y prácticas actuales: Prácticamente todos los patrocinadores con fines de lucro registran sus ensayos de fase II y III en el registro nacional de ensayos de los EE. UU. (http://www.clinicaltrials.gov) sin importar el país en el que esté ubicada la sede principal, sea Israel, Japón, Europa o América del Norte, por ejemplo. Algunos patrocinadores registran los ensayos de fase IV, mientras que otros no lo hacen. El registro de ensayos de los EE. UU. se ha convertido en el registro preferido por las industrias farmacéutica y biotecnológica multinacionales por las referencias legales de la FDA de los EE. UU. para el registro y el hecho de que el mercado de las ciencias de la vida de los EE. UU. es el más grande a nivel mundial.

Los ensayos clínicos iniciados por investigadores –en los que el patrocinador principal es una organización sin fines de lucro– superan el número de ensayos patrocinados por la industria. Muchos, aunque no todos, de los ensayos iniciados por investigadores están sujetos a revisiones de la FDA de los EE. UU., y dichos ensayos deben estar registrados en el registro nacional de ensayos de los EE. UU. Un ensayo iniciado por un investigador que está sujeto a revisiones de la FDA de los EE. UU. se denomina ensayo de "patrocinador-investigador". Muchos países y regiones han

establecido sus propios registros de ensayos, que pueden ser preferidos por algunos investigadores. Por ejemplo, hay registros de ensayos locales en China, Australia y Nueva Zelanda, Alemania, Hong Kong, los Países Bajos, Irán, Japón, Panáfrica y Sri Lanka.

Algunos de esos registros han pasado a formar parte del Registro Primario de la OMS, fusionado periódicamente en una sola base de datos de ensayos: la llamada Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos (http://www.who.int/ictrp/en/). Sin embargo, hay registros que no están incluidos en el Registro Primario de la OMS, y por lo tanto no se los incluye en la Plataforma de Registros de Ensayos de la OMS.

Difusión de los resultados de los ensayos

El patrocinador, el investigador y la institución tienen una responsabilidad ética de hacer intentos razonables para difundir públicamente los resultados de las investigaciones clínicas de manera puntual. Sin embargo, se debe aceptar que los resultados negativos de investigaciones son menos presentados y aceptados en las publicaciones médicas internacionales. Los investigadores deben de todas maneras presentar un informe final del ensayo al CE para su revisión y aprobación, proporcionando detalles acerca de los principales desenlaces del ensayo. Cada vez se pide más que los informes finales se anuncien junto con el registro del ensayo en un registro público de ensayos clínicos. En algunos casos, eso ha sido impuesto por ley. La difusión adecuada de los resultados de un ensayo es, en primera instancia, una responsabilidad institucional.

Funcionamiento de un CE

Un CE debe desarrollar por escrito un conjunto de procedimientos operativos estándares (POE) para una amplia gama de cuestiones, tales como su composición, los roles de sus miembros, las preparaciones para las reuniones, la frecuencia de las reuniones, los formularios y procedimientos de solicitud, el monitoreo de la seguridad, los subcomités, la educación de los miembros del CE y el archivo (*ver cuadro de texto*). Los POE del CE deben incluir los elementos críticos detallados en la Norma de BPC de la ICH y en cualquier Guía nacional o local para CE. En las próximas páginas se brindan algunos otros detalles generales.

Cada CE debe desarrollar su propio conjunto de POE únicos pertinente para la situación local, porque no existen POE genéricos o típicos para los CE.

3.4 Cuestiones de los procedimientos de los CE

Leyes locales y normas institucionales

Las normas internacionales de protección para la investigación en seres humanos, como la Declaración de Helsinki y la Norma de BPC de la ICH, revelan los conceptos y principios básicos de la ética en la investigación en ensayos clínicos. Sin embargo, la interpretación e implementación de esas y otras normas dependen en gran medida de los lineamientos y las leyes locales. Los CE y sus miembros deben por lo tanto conocer y estar muy versados en los lineamientos y las leyes locales pertinentes.

ICH BPC

Responsabilidades del CE: ejemplos

- *Un CE debe proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos de los ensayos. Se debe prestar especial atención a los ensayos que puedan incluir sujetos vulnerables.*
- *El CE debe considerar las calificaciones del investigador para el ensayo propuesto, como estén documentadas en un currículum vitae actual y/o en cualquier otra documentación pertinente que el CE solicite.*
- *El CE debe realizar una evaluación continua de cada ensayo en curso en intervalos apropiados según el nivel de riesgo para los sujetos humanos, pero al menos una vez por año.*
- *En los casos en los que el protocolo indique que el consentimiento previo del sujeto del ensayo o su representante legal no es posible, el CE debe determinar que el protocolo propuesto y/o cualquier otro documento aborde adecuadamente las inquietudes éticas pertinentes y cumpla con los requisitos regulatorios correspondientes para esos ensayos (es decir, en situaciones de emergencia).*
- *El CE debe revisar tanto el monto como el método de pago a los sujetos para asegurar que no presente problemas de coacción ni influencias indebidas en los sujetos del ensayo. Los pagos a un sujeto deben prorratearse y no deben depender completamente de que el sujeto complete el ensayo.*
- *El CE debe asegurar que la información respecto de los pagos a los sujetos, incluso los métodos, montos y cronogramas de pago, se establezca en el formulario escrito de consentimiento informado y cualquier otra información escrita que se les vaya a proporcionar a los sujetos. Se debe especificar la forma en la que se prorrateará el pago.*

Continuación de la ICH

CE

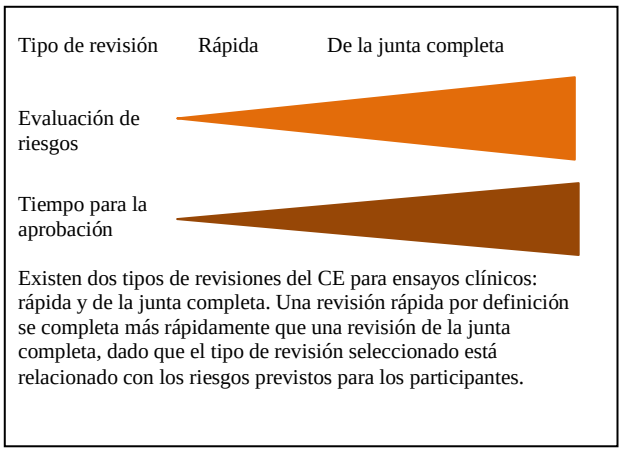
Composición, Funciones y operaciones

Procedimientos

Registros

Revisión proporcional del CE: rápida/completa

Todos los proyectos de investigación en seres humanos deben ser suficientemente revisados, pero la revisión ética debe ser proporcional al nivel y la naturaleza de los riesgos. Un enfoque equilibrado para la revisión ética comienza con la evaluación de los riesgos y posibles beneficios relacionados con la investigación (*ver ilustración*).



Existen dos tipos de revisiones del CE para ensayos clínicos: rápida y de la junta completa. Una revisión rápida por definición se completa más rápidamente que una revisión de la junta completa, dado que el tipo de revisión seleccionado está relacionado con los riesgos previstos para los participantes.

El concepto de "*riesgo mínimo*" proporciona el fundamento para una revisión equilibrada, y para decidir si se debe adoptar una "*revisión de la junta completa*", llevada a cabo por el CE convenido, o una "*revisión rápida*", utilizando procedimientos acelerados. Una situación de "*riesgo mínimo*" es cuando la probabilidad y magnitud de los daños o molestias previstos en la investigación no son mayores que los que normalmente surgen en la vida diaria o durante la realización de pruebas o exámenes físicos o psicológicos de rutina.

La decisión de realizar una revisión rápida puede ser tomada por el presidente del CE. El presidente debe adoptar un método para mantener a todos los miembros al tanto de los estudios de investigación que han sido aprobados mediante una revisión rápida.

Prácticamente todos los ensayos clínicos están, al menos al principio, sujetos a una revisión completa por parte del CE, y por lo general la revisión continua de los ensayos debe ser realizada por todo el CE. Existen diversas opiniones entre los CE acerca de si, por ejemplo, las revisiones continuas programadas, los informes de seguridad y las enmiendas al protocolo pueden tener una revisión rápida o no, y eso está impulsado por las leyes locales y las normas institucionales (*ver cuadro de texto*).

Declaración de Helsinki y tipo de revisión del CE: La Declaración de Helsinki no especifica cuándo puede o debe adoptarse una revisión rápida o completa por parte del CE. Sin embargo, especifica que cada protocolo debe ser revisado por un CE, que el CE debe recibir información acerca del progreso del ensayo, y que el CE debe revisar los eventos adversos serios y las enmiendas al protocolo.

La ICH BPC y el tipo de revisión del CE: La Norma de BPC de la ICH brinda más detalles acerca del funcionamiento, la constitución y las responsabilidades de un CE, pero no trata explícita o específicamente las revisiones rápidas o completas del CE.

La FDA de los EE. UU. y el tipo de revisión del CE

En 1998 la FDA de los EE. UU. detalló cuándo se puede o debe adoptar una revisión rápida o completa del CE. Se incluyen partes del texto que están relacionadas con los ensayos clínicos de fármacos y dispositivos. La siguiente información hace referencia a la lista de categorías de investigación perteneciente tanto a la revisión inicial como a la revisión continua de la JRI.

"Categorías de investigación aceptadas para una revisión rápida

Estudios clínicos de fármacos y dispositivos médicos sólo cuando se cumple la condición (a) o (b).

(a) La investigación en fármacos para los que no se necesita una solicitud de nuevo fármaco de investigación. Nota: Las investigaciones en fármacos comercializados que aumenten considerablemente los riesgos o reduzcan considerablemente la aceptabilidad de los riesgos relacionados con el uso de un producto no serán elegibles para una revisión rápida.

(b) Las investigaciones de dispositivos médicos para los cuales (i) no se necesite una solicitud de excepción de dispositivos en investigación; o (ii) el dispositivo médico esté libre/aprobado para la comercialización y el dispositivo médico se esté utilizando según su rotulación de liberado/aprobado.

Aceptabilidad del ensayo

El CE debe considerar que todos los ensayos clínicos están sujetos a una revisión científica, y así evitar exponer a los participantes a riesgos innecesarios. Una revisión científica juzga la importancia del interrogante investigado y la validez de la metodología; eso sólo puede ser evaluado por quienes conocen las disciplinas y los métodos de la investigación propuesta. Tradicionalmente, los ensayos clínicos pasan por una revisión científica como parte del proceso de revisión del CE, para lo que se utiliza la pericia pertinente de los miembros del CE. Los ensayos clínicos supervisados por autoridades regulatorias ya habrán estado sujetos a una revisión científica antes de la revisión del CE. Por eso es una buena práctica recopilar información de la solicitud para el CE acerca de los tipos de revisiones científicas que ha atravesado un ensayo específico *antes* de la revisión del CE, por ejemplo, de parte de las autoridades regulatorias o agencias autorizantes.

Todo protocolo que genere varias inquietudes menores o unas pocas inquietudes importantes debe ser rechazado o quedar sujeto a revisión y ser consecuentemente reevaluado. Los resultados de un ensayo que no se basen en o adhieran a el conocimiento científico actual, que no cuenten con información preclínica importante y/o que tengan un diseño del ensayo que esté por debajo del estándar no serán, en la mayoría de los casos, concluyentes, y por lo tanto no resultarán útiles. Es posible que dichos ensayos además pongan a los participantes en riesgo sin una razón científica, al mismo tiempo que consumen recursos financieros y humanos que podrían utilizarse con más sentido para otros proyectos de investigación más importantes.

Revisión continua

Tras la revisión inicial de un protocolo de un ensayo clínico, el CE debe revisar también la investigación en curso durante todo el tiempo que dure el ensayo. El objetivo principal de la revisión ética continua es asegurar que la investigación siga siendo aceptable desde el punto de vista ético. Como en el caso de la revisión inicial, la revisión ética continua debe estar basada en un enfoque proporcional. El CE tiene la autoridad para determinar el nivel y la frecuencia de las revisiones éticas continuas, y la frecuencia y el tipo de información. Por lo general, la revisión continua se realiza una vez por año, y el proyecto no puede continuar sin la renovación de la aprobación del CE.

Ejemplo de plantilla de informe continuo del progreso al CE

Por lo general se pide que se incluya la siguiente información en el informe continuo del progreso.

Detalles del Investigador y el Personal de investigación:

Detalles del estudio: Título del estudio; número de referencia del CE; fecha de opinión ética favorable; patrocinador.

Fechas de inicio y fin: ¿Cuál es la fecha de comienzo prevista? ¿Ha terminado el estudio? ¿Cuál es la fecha de finalización prevista? Si no espera que el estudio se complete, proporcione el o los motivo(s).

Información del centro:

Captación de participantes: Número de participantes captados según lo propuesto en la solicitud original; número real de participantes captados; número de participantes que completaron el ensayo; número de deserciones al ensayo hasta la fecha, debido a (a) retiro del consentimiento, (b) pérdida en el seguimiento, (c) muerte; total de deserciones al estudio; número de fallas en el tratamiento hasta la fecha, debido a (a) eventos adversos, (b) falta de eficacia; total de fallas en el tratamiento; ¿ha habido dificultades importantes en la captación de participantes? Si es así, proporcione detalles; ¿planea aumentar la captación planificada de participantes para el estudio?

Informes de seguridad: ¿Ha habido alguna reacción adversa seria imprevista en este ensayo?

Enmiendas: ¿Se ha realizado alguna enmienda considerable al ensayo durante el año? Si es así, proporcione la fecha y el número de enmienda de cada enmienda considerable realizada.

Incumplimientos serios del protocolo o las Buenas Prácticas Clínicas: ¿Ha ocurrido algún incumplimiento serio del protocolo o las BPC en relación con este ensayo durante el año?

Otras cuestiones: ¿Hay algún otro desarrollo del ensayo que quiera notificar al Comité? ¿Hay alguna cuestión ética sobre la que se necesite más asesoramiento?

Declaración: Firma del investigador principal; nombre en mayúsculas; fecha de presentación.

Las normas nacionales y/o los requisitos institucionales exigen que los informes sobre el progreso de los ensayos clínicos –también llamados informes de progreso anual, o estudios de reaprobación o renovación de la investigación– sean aprobados por el CE. La renovación debe describir la inscripción hasta el momento, la inscripción en curso, los eventos adversos, las deserciones, el progreso del ensayo y cualquier enmienda o cambio (*ver cuadro de texto*).

La revisión para decidir si el diseño de un ensayo clínico es apropiado incluye varios aspectos, y se los debe evaluar como una amalgama en lugar de aislados, como se explica en una sección especial de este capítulo.

Enmiendas al ensayo

Tras la aprobación del protocolo de un ensayo clínico por el CE, es responsabilidad del investigador principal informar al CE cualquier cambio propuesto realizado al proyecto, es decir, enmiendas. Hay dos tipos de posibles enmiendas: grandes y menores.

Grandes enmiendas: Las grandes enmiendas son todo cambio que afecte la seguridad o la integridad física o mental de los participantes para la realización o gestión del ensayo. Algunos ejemplos de grandes enmiendas son los cambios en el objetivo o el diseño de un ensayo; los cambios sustanciales en los procedimientos utilizados; los cambios en la población del ensayo, como el número previsto, el rango de edad y los criterios de inclusión y exclusión; un cambio de investigador principal; y los cambios en la documentación del ensayo, como las planillas de información de los participantes o los formularios de consentimiento. Cuando se va a introducir una enmienda grande al ensayo, debe ser aprobada por el CE antes de la implementación.

Enmiendas menores: Las enmiendas menores son todo cambio que no implique un riesgo más que mínimo para los participantes o la realización del ensayo. Algunos ejemplos de enmiendas menores son la corrección de errores tipográficos, las clarificaciones menores del protocolo, etc. Cuando se va a incorporar una enmienda menor, es posible que haya requisitos locales para la notificación al CE.

El CE debe revisar todas las enmiendas realizadas a un protocolo aprobado anteriormente, según lo cual los cambios no pueden aplicarse hasta que el CE haya otorgado su aprobación. Una enmienda sustancial es una enmienda a los términos de la solicitud, al protocolo o a cualquier otra información de aval que posiblemente afecte en gran medida al ensayo, es decir, a la seguridad o integridad física o mental de los participantes del ensayo; al valor científico del ensayo; a la realización o la gestión del ensayo; o a la calidad o seguridad de cualquier artículo en estudio utilizado en el ensayo. Ante cualquier duda, el investigador y el patrocinador deben buscar el asesoramiento del CE. El concepto de "*riesgo mínimo*" también brinda la base para una revisión proporcional de una enmienda al protocolo, es decir, para decidir si el CE debe adoptar una revisión rápida o completa.

Revisión completa de las enmiendas menores: Algunos patrocinadores –la industria o las entidades autorizantes– exigen una revisión completa del CE para las enmiendas. Los investigadores deben ponerse al tanto de los requisitos del patrocinador para asegurar que se realice una revisión adecuada. Las grandes enmiendas al diseño del ensayo, los criterios de inclusión y exclusión o las intervenciones del ensayo que implican un riesgo adicional para los participantes del ensayo por lo general necesitan una revisión completa del CE. El presidente del CE tomará la decisión final acerca de si se necesita una revisión completa o no por parte del CE.

Informes de eventos adversos

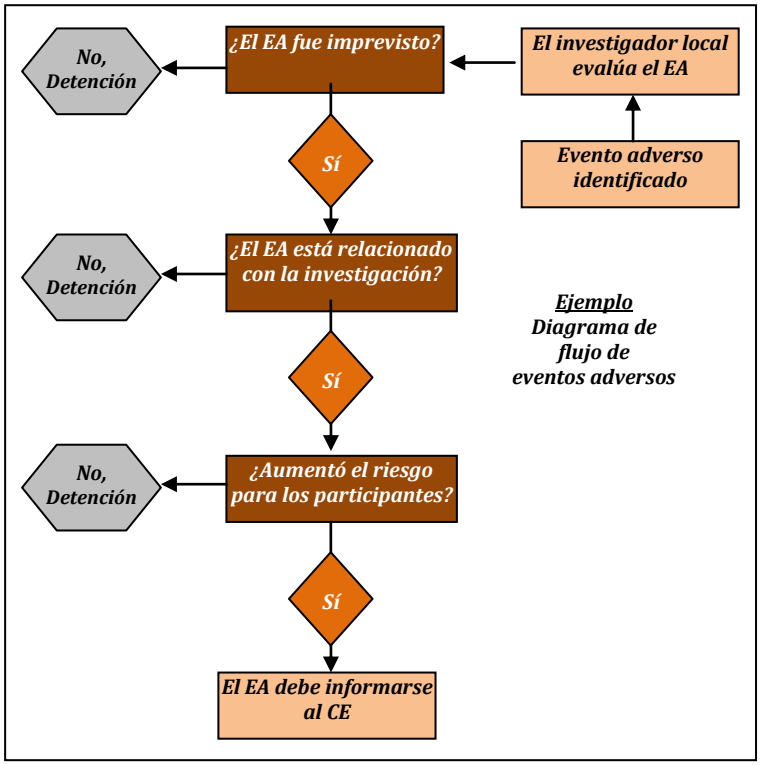
Un evento adverso (EA) es cualquier signo desfavorable o no buscado, resultado anormal de análisis de laboratorio, síntoma o enfermedad asociado con el uso de un tratamiento o procedimiento médico, más allá de si se lo considera relacionado con el tratamiento o procedimiento médico.

Un efecto adverso serio (EAS) es cualquier experiencia adversa con el artículo en estudio, en cualquier dosis, que lleve a uno de los siguientes desenlaces: la muerte, una experiencia adversa con el artículo en estudio que ponga en riesgo la vida, una hospitalización con internación o la prolongación de una hospitalización previa, una discapacidad o incapacidad persistente o considerable, o una anomalía congénita o defecto de nacimiento. Los eventos médicos importantes que pueden no llevar a la muerte, pero que ponen en riesgo la vida o requieren una hospitalización,

pueden considerarse experiencias adversas serias con el artículo en estudio cuando, según el criterio médico, pueden poner en peligro al participante y pueden requerir intervención médica o quirúrgica para evitar alguno de los desenlaces mencionados en la definición.

Clasificación y atribución de los eventos adversos: Los investigadores locales tienen la responsabilidad principal por la identificación, documentación, clasificación y asignación de la atribución de los EA. La clasificación incluye seis categorías: ningún EA, EA leve, EA moderado, EA serio e indeseado, EA que pone en riesgo la vida o incapacita, y EA fatal. La atribución de un EA –relación con el artículo en estudio– se define como no relacionada, poco probable, posible, probable y definitiva.

Notificación de los EA al CE: Sólo algunos eventos adversos deben ser informados al CE: los EA que puedan representar problemas imprevistos con riesgos para los participantes u otras personas (*ver ilustración*). La definición de los EA y EAS que deben ser informados al CE varía. Por ejemplo, algunos CE exigen que se les proporcione un informe para todos los EAS, mientras que otros solicitan informes para todos los EA *y* los EAS que son imprevistos (no definidos previamente) y están relacionados con la investigación.



Se espera que todos los ensayos multicéntricos envíen informes resumidos de los eventos adversos a cada CE que participe en el ensayo al momento de la revisión continua. Un CE tiene la autoridad para suspender o finalizar la aprobación de la investigación en centros que están relacionados con daños serios inesperados para los participantes. Cuando un CE actúa de esa forma, es necesario que brinde una declaración de los motivos de la acción y que informe prontamente esa acción al investigador, los ejecutivos institucionales pertinentes, y la(s) autoridad(es) regulatoria(s), si corresponde.

Por lo tanto, la mayoría de los informes no pueden ser evaluados con exactitud, y la decisión del CE basada en esos informes puede no ser la más favorable o correcta. Para evitar esa situación lamentable, es necesario desarrollar una forma más eficaz y correcta para informar los eventos adversos al CE. Una opción sería exigir que el patrocinador de un ensayo determinado proporcionara a todos los CE que supervisen dicho ensayo un informe para actualizar el perfil de seguridad, por ejemplo, cada tres meses. Ésa es de hecho una tendencia actual que puede pasar a ser la práctica habitual en un futuro cercano: un informe resumido de los eventos adversos en lugar de un informe por cada evento adverso.

Problemas imprevistos

Una cuestión acerca de la protección de los participantes a la que no se le suele prestar atención es la forma en la que los investigadores identifican y atienden los problemas que se desarrollan durante el transcurso de un ensayo que son imprevistos, están relacionados con la investigación e implican riesgos para los participantes. Los investigadores y los CE identifican muy bien los problemas previstos, como los eventos adversos y los eventos adversos serios, pero en esos casos se trata de eventos previstos y conocidos. Tener conocimiento de los eventos adversos u otros problemas imprevistos puede cambiar el equilibrio entre los riesgos y beneficios de un ensayo. Por lo tanto, los CE deben especificar los tipos de problemas que los investigadores deben notificar al CE. Por ejemplo, en lugar de informar los eventos adversos conocidos y previstos, se deberían informar los eventos adversos imprevistos relacionados con la investigación que impliquen mayores riesgos. Ése sería un subconjunto de todos los eventos adversos. Además, pueden ocurrir otros tipos de problemas imprevistos, como errores en la rotulación de tubos de ensayo, violaciones de la confidencialidad, o administraciones de dosis incorrectas, incluso si no causan daños a los participantes. El CE debe contar con políticas y procedimientos por escrito para identificar, gestionar y notificar como se deba esos tipos de problemas imprevistos.

Reclamos

Aunque los ensayos están diseñados para tener en cuenta los intereses y la seguridad de los participantes en la investigación, en ocasiones los participantes no están satisfechos y desean presentar un reclamo. Para asegurar que los investigadores atiendan los reclamos de los participantes, los CE deben contar con un mecanismo separado del investigador para que los participantes puedan manifestar sus inquietudes o reclamos y proporcionar aportes acerca del ensayo.

Apelaciones

Cuando un CE reprueba una parte del ensayo o el ensayo entero, notifica al investigador la reprobación y explica los motivos. Además, el CE debe contar con un proceso para que el investigador pueda realizar una apelación ante el CE. En última instancia, el CE tiene la autoridad final para aprobar o reprobar un ensayo, pero debe estar dispuesto a escuchar el punto de vista del investigador. En algunos países, las leyes establecen que los procesos de apelación establecidos deben ser independientes del CE. En esas situaciones, la institución debe asegurar que el proceso de apelación no quite autoridad al CE o lo someta a influencias indebidas.

Falta de cumplimiento

Una vez que el CE aprueba el protocolo de un ensayo clínico, es responsabilidad del investigador y el personal de investigación llevar a cabo el ensayo según los términos de referencia del protocolo y las determinaciones del CE. Sin embargo, eso no siempre sucede. El CE debe contar con mecanismos para identificar las faltas de cumplimiento, por ejemplo a través de notificaciones de los investigadores y el personal de investigación, informes de los monitores del patrocinador y auditorías internas. Cuando se detecta una falta de cumplimiento, se la debe evaluar, y se deben tomar las medidas necesarias para evitar las faltas de cumplimiento a fin de asegurar que los participantes en la investigación estén protegidos. Según algunas leyes, las faltas de cumplimiento serias o reiteradas deben informarse a las autoridades regulatorias.

Suspensión o finalización de un ensayo

El patrocinador, el investigador o el CE pueden suspender una o todas las partes de un ensayo o finalizar el ensayo completo. Es probable que el CE suspenda o finalice su aprobación cuando surgen problemas imprevistos, faltas de cumplimiento serias o reiteradas, o resultados de estudios que hagan que el CE cuestione y vuelva a evaluar el equilibrio entre los riesgos y beneficios. El CE debe contar con procedimientos para determinar cuándo suspenderá o finalizará una parte o todas las partes de un ensayo, cómo tendrá en cuenta los derechos y el bienestar de los participantes inscriptos, y si la suspensión o finalización debe informarse a las autoridades regulatorias o a otros.

Según el registro de ensayos de los EE. UU., hubo 9.878 ensayos patrocinados por la industria completados o detenidos durante un período de cuatro años, para los ensayos registrados entre 2006 y 2009; 109 fueron suspendidos, 990 finalizados y 142 revisados, representando entre todos el 12,7% del total de dichos ensayos. En comparación, el 18,0% de todos los ensayos no patrocinados por la industria no se completaron como se había planificado.

Una suspensión en un ensayo clínico puede estar relacionada con eventos imprevistos tales como la muerte de un participante; un cambio no aceptado en la duración, seriedad o frecuencia de los EA; o la falta de cumplimiento del investigador. Dichas suspensiones deben tomar en cuenta una revisión de toda la información científica, además de la seguridad y el bienestar de los participantes inscriptos en el ensayo.

Existen muchos factores que también pueden influenciar la decisión de finalizar anticipadamente un ensayo clínico en curso, como inquietudes éticas, alteraciones en la práctica clínica habitual, o el alcance de un criterio de valoración estadístico positivo o negativo antes de lo previsto. La finalización de un ensayo puede ser inducida por el investigador, el patrocinador, o ambos. Se puede llegar a esa decisión con o sin la influencia de un CMSD. La finalización de un ensayo también puede deberse a motivos financieros, como un cambio en la prioridad del compuesto inicial del patrocinador o la disminución de los recursos financieros, incluso la quiebra. Un centro de estudio en particular también puede finalizar su participación en el ensayo, por factores tales como una baja tasa de captación, un cambio en el personal del centro, un cambio en los intereses de la investigación, o quizás asuntos financieros o contractuales.

3.5 Garantía de la calidad en ensayos clínicos

Lineamientos para la garantía de la calidad y la imposición de las leyes

La investigación clínica se ha globalizado durante la última década debido al reconocimiento internacional de una sola norma para la realización de ensayos clínicos patrocinados por la industria en nuevos productos medicinales: la Norma de la BPC de la ICH. La ICH lo define así: *"Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son un estándar de calidad ética y científica internacional para el diseño, la realización, el registro y el reporte de ensayos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de ese estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes están protegidos, de manera coherente con los principios originados en la Declaración de Helsinki, y que los datos del ensayo clínico son creíbles."*

La adhesión a la norma requiere el cumplimiento total de diversas partes, no sólo las autoridades regulatorias, los patrocinadores y los investigadores, sino también el personal del centro de estudio, los miembros de los CE, los gerentes de proyectos, los monitores, los técnicos de laboratorio clínico, los gestionadores de datos y los estadísticos médicos. Sin embargo, muy pocos aspectos de la investigación clínica están impuestos por requisitos de educación o medidas de control y garantía de la calidad obligatorios según lo definido en los programas de protección para la investigación en seres humanos (PPIH). La mayoría de los PPIH están regulados por imposición voluntaria, y muchas veces según los requisitos de una organización, no los de la autoridad regulatoria.

Por definición, los programas de garantía de la calidad deben incluir tanto actividades educativas como auditorías periódicas regulares para asegurar que se sigan los procedimientos operativos estándares (POE) escritos. Sin embargo, no hay ninguna mención de las actividades educativas y los POE en la Norma de BPC de la ICH ni en la Declaración de Helsinki. Por ejemplo, la Norma de BPC de la ICH establece que:

- *"La JRI/el CEI debe considerar las calificaciones del investigador para el ensayo propuesto, como estén documentadas en un curriculum vitae actual y/o en cualquier otra documentación pertinente que la JRI/el CEI solicite*."
- *"Los investigadores deben ser idóneos por su educación, capacitación y experiencia para asumir la responsabilidad por la adecuada realización del ensayo, y deben cumplir todas las calificaciones especificadas por los requisitos regulatorios pertinentes."*

Sin embargo, los dos requisitos mencionados no definen qué debe saber un investigador clínico idóneo, y dejan que cada organización determine su propia definición de las cuestiones de procedimiento. Las actividades educativas obligatorias para los investigadores, el personal y los miembros del CE también son difíciles de implementar, debido a la falta de requisitos normalizados, o de hecho de imposiciones legales.

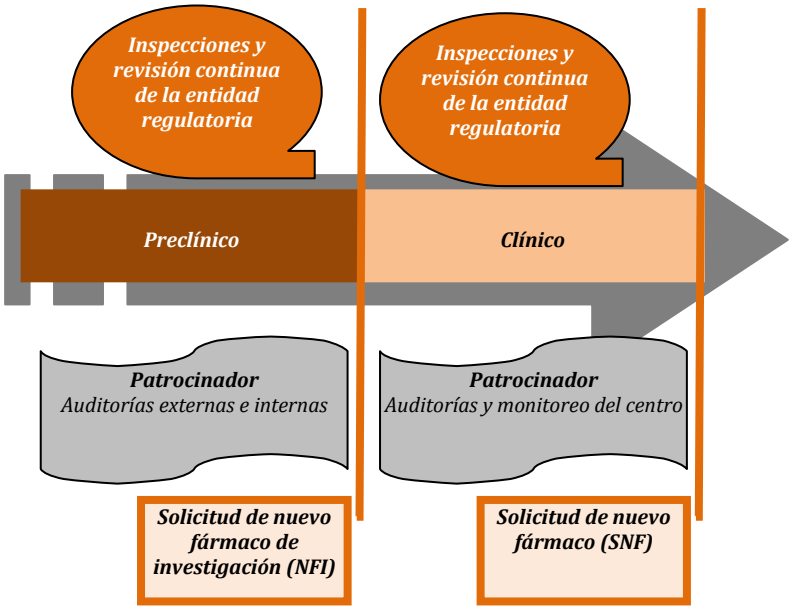
La garantía de la calidad (QA, por las siglas en inglés) es un aspecto importante de los ensayos clínicos, dado que los datos recopilados deben ser válidos y estar libres de errores, y la realización del ensayo debe cumplir el protocolo. Se pretende que los datos sean utilizados como un importante corpus de evidencia cuando un nuevo producto medicinal o artículo en estudio es revisado por una autoridad regulatoria gubernamental. En esta sesión y algunas próximas, se describirán los pasos más importantes de QA para los ensayos clínicos patrocinados por la industria, exigidas por diversas entidades independientes, desde las inspecciones de autoridades regulatorias de los laboratorios de pruebas preclínicas hasta las inspecciones de los centros de ensayos clínicos. Si dichas autoridades identifican deficiencias en la calidad durante el transcurso del desarrollo del producto, es muy posible que se rechace la solicitud, o que parte de la información recopilada no se considere suficientemente buena, y sea eliminada del corpus de evidencia. La industria es absolutamente clara acerca de esa condición y cumple con los pasos de garantía de la calidad regulados para asegurar que la aprobación para la comercialización se otorgue puntualmente y sin objeciones.

Por el otro lado, los ensayos clínicos no patrocinados por la industria no suelen estar sujetos a monitoreos, auditorías de terceros o inspecciones, dado que es menos frecuente que la información avale una solicitud para un nuevo producto médico que requiera la aprobación regulatoria. Sin embargo, muchos ensayos no patrocinados por la industria proporcionan conocimientos importantes acerca de la seguridad y eficacia de un producto medicinal existente aprobado en pacientes con otras enfermedades o grupos de distintas edades que para las que se ha rotulado y aprobado el producto. Muchos de esos ensayos estudian las terapias de combinación de fármacos aprobados, la modificación de pruebas de laboratorio de diagnóstico o prognosis, o dispositivos médicos como el ultrasonido y las radiografías. Varios procedimientos médicos, por ejemplo las intervenciones quirúrgicas, también se someten a ensayos clínicos. Los ensayos iniciados por investigadores pueden no ser analizados de la misma manera que los ensayos patrocinados por la industria, pero en algunas regiones se ha prestado atención a dicha cuestión. Por ejemplo., la Directiva para Ensayos Clínicos de 2004 de la Unión Europea (UE) deja en claro que todo patrocinador de un ensayo clínico debe adherir por ley a los principios de la ICH BPC. La directiva especifica que un sólo "patrocinador" –ya sea una persona, empresa u organización– debe asumir la responsabilidad general por la iniciación, la gestión y el financiamiento de un ensayo, además de todos los aspectos de garantía de la calidad de los datos. La FDA de los EE. UU. tiene una norma similar. Sin embargo, se trata de normas europeas o estadounidenses y, por lo tanto, no son aplicables a nivel internacional.

Garantía en general

Las siguientes páginas abarcan varios pasos esenciales para la garantía de la calidad que deberían utilizarse en el desarrollo de productos medicinales. Hay algunas diferencias en ese respecto –entre los fármacos, vacunas, dispositivos médicos y herramientas de diagnóstico/prognosis–, pero las cuestiones principales son similares. Dado que los fármacos son el tipo de producto predominante desarrollado por la industria, son el centro de atención aquí. Las autoridades regulatorias gubernamentales tienen una gran participación en el programa de desarrollo de fármacos, tanto preclínica como clínicamente, a través de una revisión continua de cada paso de las pruebas, y también proporcionando asesoramiento y permisos para los siguientes pasos de los estudios.

Las autoridades regulatorias realizan inspecciones in situ que incluyen los laboratorios de pruebas preclínicas y las plantas de fabricación de fármacos (*ver ilustración*). Los datos recopilados en las instalaciones de pruebas preclínicas son la fuente del principal corpus de evidencia para el programa de desarrollo, por lo que es muy importante que las pruebas se realicen con gran calidad en total cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio (BPL). Todos los laboratorios preclínicos tienen que estar acreditados por una organización de acreditación reconocida independiente y no regulatoria que realice inspecciones periódicamente. Las BPL abarcan una serie de principios que proporcionan un marco dentro del cual se planifican, realizan, monitorean, registran, informan y archivan los estudios de laboratorio.



La información recopilada durante un ensayo clínico debe estar libre de errores. Se la pretende utilizar como un importante corpus de evidencia cuando un nuevo producto medicinal es revisado por una autoridad regulatoria gubernamental. Antes de que un artículo en estudio pueda utilizarse en la atención médica, la autoridad regulatoria revisa los resultados de todos los ensayos de dicho artículo. Tras el otorgamiento de la aprobación, el artículo en estudio se administrará a una gran población de pacientes, tal vez a millones.

Otro aspecto esencial de la garantía de la calidad es la fabricación del artículo en estudio. El artículo en estudio debe producirse de manera sistemática –es decir, según las buenas prácticas de fabricación (BPF)– para que no se lo contamine ni adultere. Los procesos de fabricación están definidos y controlados claramente; todos los procesos críticos se validan para asegurar la coherencia y el cumplimiento de las especificaciones.

Durante la fase de pruebas clínicas y preclínicas, el patrocinador realiza numerosas auditorías internas y externas de las instalaciones, de los proveedores de servicios contratados y de los centros de estudio relacionados.

La tasa de deserción preclínica de los artículos en estudio es alta. Tal vez sólo cuatro de cien compuestos iniciales llegan a las pruebas en animales. De esos, quizá sólo siete de cien llegarán finalmente a un programa de pruebas clínicas. La toxicidad, la intolerancia y la ineficacia son los principales motivos de las deserciones. Un riguroso programa de garantía de la calidad preclínica es crucial porque la información recopilada forma el corpus de evidencia de una solicitud de nuevo fármaco de investigación (NFI) para ingresar en la fase de pruebas clínicas.

Garantía de la calidad preclínica y clínica

La garantía de la calidad de un ensayo clínico se realiza en varios niveles: antes, durante y después del ensayo (*ver ilustración*).

QA a nivel institucional
Acreditación del laboratorio – Acreditación del CE – Capacitación en BPC – Oficina de ensayos

QA a nivel del centro de estudio

Antes del ensayo	Durante el ensayo	Después del ensayo
Protocolo	Consentimiento	Gestión de datos
Folleto del investigador	Enmiendas	Consultas de datos
Viabilidad	Informes de eventos adversos	Bloqueo de datos
Evaluación del centro	Informes del progreso	Análisis estadístico
Capacitación	Monitoreo del centro	Informe final
Importación de fármacos	Responsabilidad por el fármaco	Publicación
Encomiendas	Gestión de datos	Archivo
Contrato	Consultas de datos	
Presupuesto		
Seguro		
Revisión del CE*	Revisión del CE*	Revisión del CE*

La garantía de la calidad (QA) de un ensayo clínico se realiza en varios niveles: antes, durante y después del ensayo. La mayoría de las responsabilidades se dividen entre el patrocinador y el investigador. El CE es principalmente responsable de revisar las solicitudes para el CE, la idoneidad de los investigadores, las enmiendas, los informes de eventos adversos, los informes continuos del progreso y los informes finales del estudio (*). Las responsabilidades de las diversas partes se detallan en la Norma de BPC de la ICH.

Actividades de QA antes del ensayo: Durante el período de preparación del ensayo, el patrocinador es responsable de asegurar que el protocolo sea ético y sólido desde el punto de vista científico, y que reciba la aprobación de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) pertinente(s). El patrocinador también es responsable de asegurar las BPF para el artículo en estudio y que el folleto del investigador esté actualizado.

El investigador identificará a los investigadores adecuados y llevará a cabo estudios de viabilidad para asegurar que el centro pueda obtener suficientes participantes, que el investigador sea idóneo, y que el centro tenga suficiente infraestructura disponible. La infraestructura a nivel institucional puede consistir en la acreditación del laboratorio clínico, la acreditación del CE, las actividades educativas acerca de las BPC, las instalaciones de archivo y los servicios de farmacia. Algunas instituciones han establecido una oficina centralizada –una "*Oficina de ensayos clínicos o Centro de ensayos clínicos*"– para la gestión de todas las cuestiones administrativas relacionadas con los ensayos clínicos, incluso la garantía de la calidad.

Una vez que el centro ha sido identificado, el patrocinador es responsable de asegurar que los miembros del personal de estudio estén al tanto de las BPC, el protocolo y las normas esenciales, para que el centro cumpla con las normas pertinentes. La capacitación abordará tareas específicas del protocolo para permitir que el centro realice el ensayo en cumplimiento del protocolo. También es común que el patrocinador realice una evaluación in situ, tanto a nivel institucional –laboratorio clínico, farmacia, CE e instalaciones para la investigación clínica– como a nivel del estudio, para asegurarse de que el personal sea adecuado para la tarea y de que los formularios de informe de casos y los artículos en estudio estén almacenados de manera segura. Antes del inicio del ensayo, el patrocinador enviará una solicitud a la autoridad regulatoria de una licencia para el artículo en estudio y establecerá un seguro o garantía de indemnización, en caso de cualquier reacción adversa al artículo en estudio. En la mayoría de los ensayos, las muestras de tejidos se envían al extranjero por encomienda, por lo que el patrocinador debe contratar también servicios de encomienda para ese fin. La mayoría de los países solicitan un certificado de importación/exportación para las muestras de tejido humano, mientras que algunos ni siquiera permiten dicha exportación. Antes de que el ensayo pueda comenzar, el patrocinador y el centro deben también negociar las cuestiones contractuales y presupuestarias, detallando que el ensayo se realizará en total cumplimiento de la Norma de BPC de la ICH y cualquier requisito local, y que el investigador asegurará el cumplimiento total del protocolo. El investigador es responsable –por lo general con la asistencia del patrocinador– de la presentación de la solicitud ante el CE para la aprobación antes de que finalmente se inicie el ensayo.

Actividades de QA durante el ensayo: Hay varias actividades de QA durante la realización del ensayo. Las actividades más importantes son la notificación de los eventos adversos por parte del investigador al patrocinador y, si corresponde, al CE; la verificación de los datos comparándolos con los documentos originales; la resolución de consultas de datos y la responsabilidad por el fármaco. El patrocinador debe acelerar la notificación de seguridad a todos los investigadores interesados y a la autoridad regulatoria de todas las reacciones adversas al fármaco, tanto serias como inesperadas. Esos informes de seguridad deben cumplir los requisitos regulatorios pertinentes. Se debe informar a los CE acerca de cualquier evento adverso relacionado e inesperado que pueda influenciar el equilibrio general entre los riesgos y beneficios.

El objetivo del monitoreo de ensayos es verificar que los derechos y el bienestar de los participantes estén protegidos; que los datos del ensayo sean precisos, completos, y confirmables a partir de los documentos originales; y que la realización del ensayo cumpla con el protocolo, las BPC y también los requisitos regulatorios pertinentes. Los monitores designados por el patrocinador deben tener la capacitación adecuada y conocer el o los artículo(s) de estudio, el protocolo, el documento escrito de consentimiento informado, los POE del patrocinador, las BPC, y los requisitos regulatorios pertinentes. El monitor es la principal línea de comunicación entre el patrocinador y el investigador. El monitor debe seguir los POE establecidos por escrito del patrocinador, al igual que los procedimientos especificados por el patrocinador para el monitoreo de un ensayo específico. El monitor debe presentar un informe por escrito al patrocinador tras cada visita al centro de ensayo o comunicación relacionada con el ensayo.

La gestión de datos de los ensayos clínicos es importante y está altamente normalizada, dado que los datos recopilados se utilizarán para el análisis estadístico y la redacción de informes y luego estarán sujetos a la revisión de las autoridades regulatorias. Los datos deben reflejar la realidad, es decir, los datos originales tal como se los recopiló y almacenó en el centro de estudio. La recopilación de datos puede realizarse electrónicamente por la Internet o mediante el ingreso de datos en formularios de informe de casos. Toda la información recopilada será revisada para verificar que no haya valores faltantes, marginales o incoherentes. El equipo de gestión de datos enviará las consultas de datos al centro de estudio y las resoluciones serán devueltas al equipo de gestión de datos por el monitor.

Actividades de QA después del ensayo: La mayoría de las actividades de QA después del ensayo deben ser llevadas a cabo por el patrocinador salvo por la resolución de las consultas de datos restantes, el resumen del desenlace del ensayo, la publicación y el archivo de los documentos del ensayo. Esa última tarea es obligatoria, ya que una autoridad regulatoria puede decidir realizar una inspección in situ en una etapa posterior para revisar todos los datos originales del ensayo.

Monitoreo del rendimiento del centro

Aunque los requisitos del ensayo están exhaustivamente establecidos en documentos del ensayo tales como el protocolo aprobado, el plan de gestión de datos y el plan del proyecto adjunto, las expectativas y los requisitos pueden cambiar a lo largo del transcurso del ensayo. Entonces es necesario revisar los mecanismos y comunicar dichas revisiones claramente a todos los investigadores y el personal de respaldo.

Las auditorías internas de los procesos de gestión y selección del centro requieren un personal adecuado y aseguran que el ensayo se haya realizado en cumplimiento del protocolo y las normas pertinentes. El rendimiento del centro se evalúa a través de una evaluación de los procesos internos tras el comienzo del ensayo, tomando en cuenta elementos relacionados con el ensayo como el porcentaje de visitas de monitoreo completadas a tiempo, porcentaje de participantes que se pueden evaluar (sin incumplimientos del protocolo), porcentaje de eventos adversos serios informados en 24 horas, porcentaje de documentos de consentimiento informado completados adecuadamente, número páginas de consulta/formularios de informe de casos y número de páginas faltantes de ingreso de datos/formularios de informe de casos.

El grupo de QA realiza evaluaciones del centro a lo largo de todo el transcurso del ensayo para revisar el cumplimiento regulatorio y del protocolo, para asegurar que se tengan en cuenta la seguridad y el bienestar de los participantes, y para confirmar que los problemas informados por los monitores del ensayo hayan sido resueltos. El criterio de QA para la selección de centros incluye una

alta captación de participantes, una alta rotación del personal y/o un número anormal de eventos adversos (alto/bajo).

Para ser un buen monitor, es importante desarrollar un criterio para saber qué se debe monitorear en cada centro y cuánta atención se debe prestar a cada actividad. Es útil estar al tanto de dónde es más probable que surjan los problemas durante la realización de un ensayo. Los siguientes elementos muestran las mayores deficiencias durante las auditorías e inspecciones a los centros: falta de seguimiento del protocolo; falta de mantenimiento adecuado y preciso de los registros; problemas con el formulario de consentimiento informado; falta de notificación de los eventos adversos según lo indicado por la ley, las normas o el patrocinador; e incapacidad de justificar el uso de los fármacos del estudio. La mayoría de los patrocinadores han desarrollado una serie de POE de monitoreo genéricos. Sin embargo, además, el protocolo dicta la realización del estudio estableciendo los procedimientos a los que los participantes deben someterse y un cronograma de evaluaciones. Cuantas más actividades se deban realizar en una visita de estudio, más monitoreo se necesitará y más probable será que el monitor encuentre deficiencias.

Las visitas de monitoreo del centro se realizan de forma periódica, desde a diario para los ensayos de fase I a mensualmente o con menos frecuencia para ensayos simples como los de fase II y III de vacunas. El monitor termina un informe tras cada visita, y cada informe se presenta a los supervisores del monitor –por lo general, un gerente de proyectos del patrocinador o OIC– y al investigador. Según una tendencia reciente, la institución pide al patrocinador que proporcione al CE una copia de cada informe de monitoreo de los centros de investigación de la institución cuando los hallazgos del monitor pueden afectar la seguridad de los participantes del ensayo o la realización del ensayo. Algunas instituciones han agregado ese pedido al acuerdo de ensayos clínicos, ya que forma parte de las políticas de garantía de calidad de la institución u organización.

3.6 Acreditación del programa de protección en la investigación en seres humanos

Una forma de asegurar que los ensayos clínicos se realicen éticamente es unirse a un programa de acreditación que asegure que las organizaciones sigan los conceptos modernos de la investigación clínica. Un ejemplo destacado aquí es el de la Asociación de Acreditación de los Programas de Protección para la Investigación en Seres Humanos de los EE. UU. (AAHRPP, por las siglas en inglés, http://www.AAHRPP.org). La AAHRPP fue establecida en 2001 para brindar acreditación como una forma de asegurar investigaciones excelentes y éticamente sólidas. La acreditación de la AAHRPP es un modelo de acreditación voluntaria, basada en la educación e impulsada por colegas. Busca reconocer los PPIH de alta calidad de las organizaciones de investigación.

Los estándares de acreditación cumplen o superan los requisitos regulatorios internacionales y locales para la protección, y son además razonables, alcanzables y representativos de las mejores prácticas actuales. La organización, institución, empresa o CE que busca la acreditación, llamada la "*organización*", debe tener un "*programa de protección para la investigación en seres humanos*", según se lo define en los estándares de acreditación (*ver cuadro de texto*).

Hasta diciembre de 2009, un total de 200 organizaciones habían obtenido la acreditación; 176 de ellas son organizaciones de investigación o atención médica, junto a 12 CE, un proveedor de servicios de ensayos clínicos y una empresa farmacéutica. De las 26 principales facultades de medicina de los EE. UU., 14 están acreditadas.

El paso inicial para el proceso de acreditación para una organización es participar en una exhaustiva autoevaluación. Eso permite identificar y remediar los puntos débiles del programa. Antes de buscar la acreditación, la organización debe desarrollar un concepto claro de la unidad programática que buscará acreditación. Los resultados de la revisión interna se presentan a la AAHRPP con la forma de una solicitud.

Las siguientes partes de este capítulo mencionan los elementos principales de las recomendaciones de autoevaluación de la AAHRPP para los tres dominios de evaluación:

Estándares de acreditación de la AAHRPP
Dominio I: Organización

ESTÁNDAR I-1: La Organización tiene un Programa de protección para la investigación en seres humanos sistemático y exhaustivo que brinda protecciones para todos los participantes en las investigaciones. Las personas que componen la Organización conocen y siguen las políticas y procedimientos del Programa de protección para la investigación en seres humanos.

- Elemento I.1.A. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para determinar cuándo son supervisadas las actividades por el Programa de protección para la investigación en seres humanos.
- Elemento I.1.B. La Organización delega la responsabilidad del Programa de protección para la investigación en seres humanos a un ejecutivo con una posición, autoridad e independencia suficiente para asegurar la implementación y el mantenimiento del programa.
- Elemento I.1.C. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito que permiten a la Junta de revisión institucional o el Comité de ética funcionar independientemente de otras entidades de la Organización para proteger a los participantes en la investigación.
- Elemento I.1.D. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito que establecen las prácticas y estándares éticos del Programa de protección para la investigación en seres humanos. Las políticas y procedimientos relevantes se ponen a disposición de los Patrocinadores, los Investigadores, el Personal de investigación, los participantes en la investigación y la Junta de revisión institucional o el Comité de ética, como corresponda.
- Elemento I.1.E. La Organización tiene un programa educativo que contribuye al mejoramiento de las calificaciones y la pericia de las personas responsables de proteger los derechos y el bienestar de los participantes en la investigación.
- Elemento I.1.F. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para la revisión de la validez científica o académica de un estudio de investigación propuesto. Dichos procedimientos se coordinan con el proceso de revisión de la ética.
- Elemento I.1.G. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito que identifican las leyes pertinentes en las localidades en las que realiza investigaciones en seres humanos, los tiene en cuenta en la revisión y realización de la investigación, y resuelve las diferencias entre las leyes federales o nacionales y las leyes locales.

ESTÁNDAR I-2: La Organización asegura que el Programa de protección para la investigación en seres humanos tenga suficientes recursos para proteger los derechos y el bienestar de los participantes para las actividades investigativas que la Organización realiza o supervisa.

(I) Organización, (II) CE y (III) Investigadores. Ese ejercicio posibilita el abordaje de dos importantes aspectos de la garantía de la protección en la investigación en seres humanos. ¿Su organización y su CE están al nivel de los estándares aceptables? ¿Cuáles son los elementos principales de la gobernabilidad, el funcionamiento y las responsabilidades del CE?

3.7 Los estándares de acreditación de la AAHRPP

Organización

Este dominio describe las características estructurales de la entidad que asume la responsabilidad por el PPIH y solicita la acreditación. La estructura organizativa es el medio por el cual la organización cumple con el conjunto de responsabilidades del PPIH (*ver cuadros de texto*). La organización aplica su PPIH a todas las investigaciones, más allá de la fuente de financiamiento, el tipo de investigación o la ubicación de la investigación realizada. La organización ejerce esas responsabilidades a través de las relaciones con los investigadores y el personal, el CE, los patrocinadores, los participantes y la comunidad.

Una organización tiene la responsabilidad no sólo de proteger los derechos y el bienestar de los participantes humanos en la investigación sino también de hacerlos involucrarse en la investigación. El involucramiento de los participantes en la investigación en todas las etapas ayuda a todos a lograr el principio ético de respeto por las personas. Además de mejorar las garantías adecuadas y proteger los derechos y el bienestar de los participantes en la investigación, involucrarlos en el proceso de investigación puede mejorar la captación y retención, y también la calidad general de la investigación.

La realización de investigaciones depende en gran medida de las asociaciones entre las organizaciones y los patrocinadores. Un patrocinador es la empresa, institución, donante o agencia gubernamental responsable de la iniciación, gestión o financiamiento de un ensayo. Los patrocinadores pueden llegar a acuerdos con intermediarios que actúan como agentes, como los proveedores de servicios de ensayos clínicos o los centros de coordinación. En las investigaciones patrocinadas, tanto el patrocinador como la organización tienen obligaciones de proteger a los participantes humanos. En este dominio, el enfoque se pone en

ESTÁNDAR I-3: Las actividades de investigación trasnacionales de la Organización son coherentes con los principios éticos establecidos en su Programa de protección para la investigación en seres humanos y alcanzan niveles de protección de los participantes equivalentes a los de las investigaciones realizadas en la principal ubicación de la Organización, al mismo tiempo que cumplen las leyes locales y toman en cuenta el contexto cultural.

ESTÁNDAR I-4: La Organización responde a las inquietudes de los participantes en la investigación.

- Elemento I.4.A. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos escritos que establecen un canal seguro, confidencial y confiable para los participantes actuales, posibles o pasados en la investigación o sus representantes designados que les permite manifestar sus problemas, inquietudes y preguntas; obtener información; u ofrecer aportes con una persona informada que no está afiliada al protocolo o plan de la investigación específica.
- Elemento I.4.B La Organización realiza actividades diseñadas para mejorar el entendimiento de la investigación en seres humanos de los participantes, los posibles participantes o sus comunidades, cuando corresponde. Dichas actividades son evaluadas periódicamente para su mejoramiento.
- Elemento I.4.C. La Organización fomenta la participación de los miembros de la comunidad, cuando es pertinente, en el diseño y la implementación de investigaciones y la divulgación de resultados.

ESTÁNDAR I-5: La Organización mide y mejora, cuando es necesario, el cumplimiento de las políticas y procedimientos de la Organización y las leyes, normas, códigos y guías pertinentes. La Organización también mide y mejora, cuando es necesario, la calidad, eficacia y eficiencia del Programa de protección para la investigación en seres humanos.

- Elemento I.5.A. La Organización realiza auditorías o encuestas o usa otros métodos para evaluar el cumplimiento de las políticas y procedimientos de la Organización y las leyes, normas, códigos y guías pertinentes. La Organización realiza mejoras para aumentar el cumplimiento, cuando es necesario.
- Elemento I.5.B. La Organización realiza auditorías o encuestas o usa otros métodos para evaluar la calidad, eficacia y eficiencia del Programa de protección para la investigación en seres humanos. La Organización identifica las fortalezas y debilidades del Programa de protección para la investigación en seres humanos y realiza mejoras, cuando corresponde, para aumentar la calidad, eficacia y eficiencia del programa.
- Elemento I.5.C. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para que los Investigadores y el Personal de investigación puedan manifestar a la Organización sus inquietudes o sugerencias respecto del Programa de protección para la investigación en seres humanos, incluso el proceso de revisión ética.

las obligaciones de la organización. Al buscar la acreditación, la organización debe atender los requisitos de protección de los seres humanos en la investigación con todos los patrocinadores, y aplicar su PPIH a todas las investigaciones patrocinadas.

Comentario: En resumen, los estándares de acreditación de la AAHRPP especifican que la **ORGANIZACIÓN** es responsable de desarrollar un número de procedimientos por escrito para abordar aspectos esenciales y sumamente importantes de un PPIH.

Los asuntos más importantes tratados aquí son que la organización debe desarrollar procedimientos por escrito para un CE independiente, al igual que procedimientos por escrito que aborden la revisión del valor científico del protocolo de investigación.

La organización debe también establecer procedimientos que aseguren que la investigación cumpla con todas las normas y leyes pertinentes, desarrollando procedimientos por escrito para las actividades educativas, las auditorías internas y las políticas de conflictos de intereses. Otros temas que se deben tratar en procedimientos por escrito son el almacenamiento seguro y la responsabilidad por los artículos en estudio, al igual que cuestiones del PPIH establecidas en acuerdos con el patrocinador.

Resumen: La ORGANIZACIÓN es responsable de desarrollar procedimientos para el programa de protección para la investigación en seres humanos que abarquen, por ejemplo:

- El funcionamiento del CE.
- La revisión científica.
- Las actividades educativas.
- Las leyes pertinentes.
- Los recursos.
- La investigación transnacional.
- Las inquietudes de los participantes.
- Las auditorías del cumplimiento.
- Los conflictos de intereses.
- Los productos de investigación.
- Los acuerdos con los patrocinadores.

- Elemento I.5.D La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para tratar las alegaciones y los hallazgos de falta de cumplimiento de los requisitos del Programa de protección para la investigación en seres humanos. La Organización trabaja con la Junta de revisión institucional o el Comité de ética, cuando corresponde, para asegurar que los participantes estén protegidos cuando hay incumplimientos. Dichas políticas y procedimientos incluyen la notificación de esas acciones, cuando corresponda.

ESTÁNDAR I-6: La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para asegurar que la investigación sea realice de manera tal que se identifiquen los conflictos de intereses financieros y se los trate, minimice o elimine.

- Elemento I.6.A. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para identificar, tratar y minimizar o eliminar los conflictos de intereses financieros de la Organización que pudieran influenciar la realización de la investigación o la integridad del Programa de protección para la investigación en seres humanos.
- Elemento I.6.B. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para identificar, tratar y minimizar o eliminar los conflictos de intereses financieros individuales de los Investigadores o el Personal de investigación que pudieran influenciar la realización de la investigación o la integridad del Programa de protección para la investigación en seres humanos. La Organización trabaja con la Junta de revisión institucional o el Comité de ética para asegurar que los conflictos de intereses financieros se traten y minimicen o eliminen, cuando corresponda.

ESTÁNDAR I-7: La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos escritos para asegurar que el uso de todo artículo en estudio investigativo o sin licencia cumpla todos los requisitos legales y regulatorios pertinentes.

- Elemento I.7.A. Cuando la investigación involucra artículos en estudio investigativos o sin licencia, la Organización confirma que los artículos en estudio tengan la aprobación regulatoria pertinente o cumplan con las excepciones para dicha aprobación.
- Elemento I.7.B. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para asegurar que la gestión de los artículos en estudio investigativos o sin licencia cumpla con los requisitos legales y regulatorios.
- Elemento I.7.C. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para el cumplimiento de los requisitos legales y regulatorias que rigen el uso de emergencia de un artículo en estudio investigativo o sin licencia.

ESTÁNDAR I-8: La Organización trabaja con el público, la industria y los Patrocinadores privados para aplicar los requisitos del Programa de protección para la investigación en seres humanos para todos los participantes.

Comité de ética

Dentro de un PPIH, se deben delegar las responsabilidades por la revisión ética y la supervisión de la investigación. Esas responsabilidades se asignan de maneras distintas en las diferentes organizaciones; en muchas, el CE, junto con los sistemas y el personal de respaldo, proporciona dichas funciones. En organizaciones más complejas, es posible que haya varios CE y una oficina general de supervisión. Este dominio de estándares establece los requisitos para la supervisión ética de la investigación.

Un CE es una entidad establecida generalmente bajo leyes, normas, códigos y guías para proteger los derechos y el bienestar de los participantes humanos. El PPIH debe tener mecanismos que aseguren la independencia de las demás unidades dentro de la organización de sus revisiones éticas y sus funciones de supervisión, particularmente en cuanto a la toma de decisiones acerca de la ética en la investigación con participantes humanos (*ver cuadros de texto*). La estructura, la composición, el funcionamiento y los estándares de revisión del CE se establecen en las leyes, normas, códigos y guías. A continuación se presentan los estándares de acreditación relacionados con los CE utilizados por la AAHRPP.

Comentario: En resumen, los estándares de acreditación de la AAHRPP detallan claramente que los **COMITÉS DE ÉTICA** deben funcionar según procedimientos escritos que aborden aspectos esenciales y sumamente importantes de un PPIH.

Resumen: El COMITÉ DE ÉTICA es responsable de desarrollar procedimientos para el programa de protección para la investigación en seres humanos que abarquen, por ejemplo:

- La estructura del CE.
- La membresía y composición del CE.
- La revisión científica.
- Las investigaciones exentas de revisión.
- Las revisiones rápidas/completas.
- Las revisiones de riesgos y beneficios.
- La privacidad y confidencialidad.
- El proceso de consentimiento.
- Los participantes vulnerables.
- El archivo.

- Elemento I.8.A. La Organización tiene un acuerdo por escrito con el Patrocinador acerca de la atención médica para los participantes en la investigación por lesiones relacionadas con la investigación, como corresponda.
- Elemento I.8.B. En estudios en los que los Patrocinadores realizan visitas de monitoreo a los centros de investigación o realizan actividades de monitoreo remotas, la Organización tiene un acuerdo por escrito con el Patrocinador de que éste informará prontamente a la Organización los hallazgos que puedan afectar la seguridad de los participantes o influenciar la realización del estudio.
- Elemento I.8.C. Cuando el Patrocinador tiene la responsabilidad de realizar el monitoreo de la seguridad y los datos, la Organización tiene un acuerdo por escrito con el Patrocinador acerca de las disposiciones para el monitoreo de los datos para asegurar la seguridad de los participantes y proporcionar los informes de dicho monitoreo a la Organización.
- Elemento I.8.D. Antes de comenzar la investigación, la Organización tiene un acuerdo por escrito con el Patrocinador acerca de los planes para divulgar los hallazgos de la investigación y los roles de los Investigadores y Patrocinadores en la publicación o divulgación de los resultados.
- Elemento I.8.E. Cuando la seguridad de los participantes pueda verse directamente afectada por los resultados del estudio tras la finalización de éste, la Organización tiene un acuerdo por escrito con el Patrocinador de que el Investigador o la Organización serán notificados de los resultados para considerar la posibilidad de informar a los participantes.

Estándares de acreditación de la AAHRPP
Dominio II: Junta de revisión institucional o Comité de ética

Estándar II.1: La estructura y composición de la JRI o el CE se adecúan al tamaño y la naturaleza de la investigación revisada y cumplen los requisitos de las leyes, normas, códigos y guías pertinentes.

- Elemento II.1.A. La membresía de la JRI o el CE permite una representación adecuada en la reunión para los tipos de investigaciones bajo revisión, y eso se refleja composición de la JRI o el CE. La JRI o el CE tiene uno o más miembros sin afiliaciones; uno o más miembros que representan la perspectiva general de los participantes; uno o más miembros que no tienen pericia científica; uno o más miembros que tienen pericia científica o académica; y, cuando la JRI o el CE revisa con regularidad investigaciones con participantes vulnerables, uno o más miembros con conocimientos o experiencia en el trabajo con dichos participantes.
- Elemento II.1.B. La JRI o el CE tiene un liderazgo calificado (p. ej., presidente y vicepresidente) y miembros y personal calificados. La membresía y composición del JRI o el CE se revisan periódicamente y se

ajustan como corresponda.

- Elemento II.1.C. La Organización tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para separar los intereses comerciales conflictivos de las funciones de revisión ética.
- Elemento II.1.D. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para que los miembros y los consultores no participen en la revisión de protocolos o planes de investigaciones con las que tengan un conflicto de intereses, salvo para proporcionar información solicitada por la JRI o el CE.
- Elemento II.1.E. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito que exigen que los protocolos o planes de la investigación sean revisados por personas con la pericia científica o académica pertinente y otras pericias o conocimientos necesarios para revisar el plan o protocolo de la investigación.

Estándar II.2: La JRI o el CE evalúa cada protocolo o plan de investigación para asegurar la protección de los participantes.

- Elemento II.2.A. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para determinar cuándo las actividades están exentas de las leyes y normas pertinentes, cuando la ley o norma lo permite y lo ejecuta la JRI o el CE. Dichas políticas y procedimientos indican que las determinaciones de exención no serán realizadas por los Investigadores ni otras personas que puedan tener conflictos de intereses acerca de los estudios.
- Elemento II.2.B. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para ocuparse de la protección de los participantes en investigaciones exentas de las leyes y normas pertinentes. Esas funciones pueden delegarse a otra entidad distinta de la JRI o el CE.
- Elemento II.2.C. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para realizar las reuniones de la JRI o el CE convenidos.
- Elemento II.2.D. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para realizar las revisiones de la JRI o el CE convenidos.
    - Elemento II.2.D.1. – Revisión inicial
    - Elemento II.2.D.2. – Revisión continua
    - Elemento II.2.D.3. – Revisión de las modificaciones propuestas a investigaciones previamente aprobadas
- Elemento II.2.E. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para realizar revisiones mediante un procedimiento acelerado, si dicho procedimiento se utiliza.
    - Elemento II.2.E.1. – Revisión inicial
    - Elemento II.2.E.2. – Revisión continua
    - Elemento II.2.E.3. – Revisión de las modificaciones propuestas a investigaciones previamente aprobadas
- Elemento II.2.F. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para tratar los problemas imprevistos que implican riesgos a los participantes u otras personas, y para informar esas acciones, cuando corresponda.
- Elemento II.2.G. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para suspender o finalizar la aprobación de la JRI o el CE de una investigación, si se le había otorgado, y para informar esas acciones, cuando corresponda.
- Elemento II.2.H. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos para gestionar las investigaciones multicéntricas definiendo las responsabilidades de los centros que participan que son relevantes a la protección de los participantes en las investigaciones, como la notificación de resultados intermedios o problemas imprevistos.

Estándar II.3: La JRI o el CE aprueba cada plan o protocolo de investigación según criterios basados en las leyes, normas, códigos y guías pertinentes.

- Elemento II.3.A. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para identificar y analizar los riesgos e identificar medidas para minimizarlos. El análisis de los riesgos incluye una determinación de que los riesgos para los participantes sean razonables en relación con los posibles beneficios para los participantes y la sociedad.
- Elemento II.3.B. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para revisar el plan de monitoreo de seguridad y datos, cuando corresponda, y determinar si el monitoreo de la seguridad y los datos proporciona una protección adecuada para los participantes.
- Elemento II.3.C. La JRI o el CE tiene o sigue políticas y procedimientos por escrito para evaluar la selección equitativa de participantes.
- Elemento II.3.C.1. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para la revisión de los métodos propuestos de captación de participantes, los materiales de publicidad y los acuerdos de pagos, y determina si dichos arreglos son justos, precisos y adecuados.
- Elemento II.3.D. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para evaluar los acuerdos propuestos para la protección de los intereses de privacidad de los participantes en la investigación, cuando corresponda, durante su participación en la investigación.
- Elemento II.3.E. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para evaluar los acuerdos propuestos para el mantenimiento de la confidencialidad de los datos identificables, cuando corresponda, antes de la investigación, durante la investigación y después de la conclusión de la investigación.
- Elemento II.3.F. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para evaluar el proceso de consentimiento y exigir que el Investigador lo documente como corresponde.
- Elemento II.3.G. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para la aprobación de renuncias o alteraciones al proceso de consentimiento y la documentación de renuncia al consentimiento.

Estándar II.4: La JRI o el CE proporciona protecciones adicionales para las personas que

Prácticamente todos los puntos tratados por el esquema de acreditación de la AAHRPP se han desarrollado en otros capítulos de esta Guía, y muchos se tratan en la Norma de BPC de la ICH. Eso pone un gran énfasis en el hecho de que el CE debe contar con procedimientos operativos por escrito que abarquen los elementos esenciales de la protección de los participantes en investigaciones, según lo definido tanto por la AAHRPP como por muchas otras normas locales o nacionales acerca de la gobernabilidad, el funcionamiento y las responsabilidades de los CE. La organización es, sin embargo, responsable de asegurarse de que los procedimientos operativos escritos del CE cumplan con las normas y guías institucionales, locales e internacionales acerca de la investigación en seres humanos. La organización debe también garantizar –por ejemplo, mediante auditorías internas– que el CE cumpla totalmente sus procedimientos operativos escritos.

Investigador y personal

El entorno en el que los investigadores y el personal llevan a cabo las investigaciones y el tipo de investigación que realizan influencian sus roles y responsabilidades. Los investigadores y miembros del personal competentes, informados, concienzudos, compasivos y responsables brindan la mejor protección posible para los participantes humanos. Este dominio de estándares establece los requisitos para los investigadores y el personal relacionado con las investigaciones en participantes humanos (*ver cuadros de texto*). Como parte de su PPIH, una organización puede mejorar su protección de los participantes si toma disposiciones para determinar y mejorar la competencia de los investigadores y el personal.

Comentario: En resumen, los estándares de acreditación de la AAHRPP detallan claramente que el **INVESTIGADOR** y el **PERSONAL** deben actuar según todos los aspectos de los procedimientos de los programas de protección para la investigación en seres humanos.

son vulnerables a la coacción o las influencias indebidas y participan en investigaciones.

- Elemento II.4.A. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para determinar los riesgos a los posibles participantes que son vulnerables a coacción o influencias indebidas y asegurar que se brinden protecciones adicionales según lo establecido por las leyes, normas, códigos y guías pertinentes.
- Elemento II.4.B. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito que exigen protecciones adecuadas para los posibles participantes que no pueden brindar el consentimiento o cuya capacidad de toma de decisión se cuestione.
- Elemento II.4.C. La JRI o el CE tiene y sigue políticas y procedimientos por escrito para las excepciones a los requisitos de consentimiento para investigación planificada de emergencia , y revisa dichas excepciones según las leyes, normas, códigos y guías pertinentes.

Estándar II.5: La JRI o el CE mantiene documentación de sus actividades.

- Elemento II.5.A. La JRI o el CE mantiene un conjunto completo de materiales relevantes para la revisión del protocolo o plan de investigación durante un período de tiempo suficiente para cumplir los requisitos legales y regulatorios, los requisitos del Patrocinador, y los procedimientos y políticas organizativas.
- Elemento II.5.B. La JRI o el CE documenta los debates y las decisiones acerca de las actividades y los estudios de investigación según los requisitos legales y regulatorios, los requisitos del Patrocinador, si los hubiera, y los procedimientos y políticas de la Organización.

Estándares de acreditación de la AAHRPP
Dominio III: Investigador y Personal de investigación

Estándar III.1: Además de seguir las leyes y normas pertinentes, los Investigadores y el Personal de investigación adhieren a los principios y estándares éticos adecuados para su disciplina. Al diseñar y realizar estudios de investigación, los Investigadores y el Personal de investigación tienen como principal preocupación la protección de los derechos y el bienestar de los participantes en la investigación.

- Elemento III.1.A. Los Investigadores y el Personal de investigación saben qué actividades de las que realizan están supervisadas por el Programa de protección para la investigación en seres humanos, y buscan asesoramiento cuando es pertinente.
- Elemento III.1.B. Los Investigadores y el Personal de investigación identifican y divulgan los intereses financieros según las políticas de la Organización y los requisitos regulatorios y, con la Organización, atienden, minimizan y eliminan los conflictos de intereses financieros.
- Elemento III.1.C. Los Investigadores emplean un diseño sólido para los estudios

Garantía de la calidad y control de la calidad

Durante las últimas décadas, hemos visto un desarrollo bienvenido de los lineamientos y las normas en relación con los proyectos de investigación en seres humanos como resultado de la mejora en nuestro entendimiento de la gran necesidad de proteger a los participantes en investigaciones en seres humanos, no tolerando más las falencias en la ciencia y la ética en la investigación.

Los lineamientos no institucionales de la Declaración de Helsinki y la Norma de BPC de la ICH representan ideas generales acerca de la investigación en seres humanos. Esos documentos reconocidos internacionalmente fueron desarrollados por un grupo central de profesionales internacionales que representan a los investigadores, la industria y las autoridades regulatorias. Como están, no tienen ningún poder legal. Sin embargo, muchos países, patrocinadores y/u organizaciones han adoptado esos documentos éticos validos a nivel internacional y los han considerado como si fueran obligatorios.

Además, cada jurisdicción ha desarrollado su propio marco legal para la protección de los participantes humanos en investigaciones. Esos PPIH no institucionales proporcionan un marco internacional y nacional para la realización de las investigaciones en seres humanos, pero no imponen legalmente un control de la calidad para mantener a una organización, a un CE o a un investigador y al personal en total cumplimiento. Asimismo, las autoridades regulatorias nunca o casi nunca son responsables del control de la calidad a nivel institucional, aunque establecen estructuras de garantía de la calidad válidas legalmente. De vez en cuando, las autoridades regulatorias pueden realizar una inspección en un centro de estudio de un ensayo clínico determinado. Pero no se trata de "*auditorías*" completas de una organización, CE o investigador y personal, que asegure el cumplimiento general de las normas nacionales o de la organización, o los POE escritos pertinentes.

según los estándares de su disciplina. Los Investigadores diseñan estudios de manera que se minimicen los riesgos para los participantes.

- Elemento III.1.D. Los investigadores determinan que se disponga de los recursos necesarios para proteger a los participantes antes de realizar cada estudio de investigación.
- Elemento III.1.E. Los Investigadores y el Personal de investigación captan a los participantes de manera justa y equitativa.
- Elemento III.1.F. Los Investigadores utilizan procesos de consentimiento y métodos de documentación adecuados para el tipo de investigación y la población del estudio, destacando la importancia de la comprensión y la participación voluntaria para fomentar la toma de decisiones bien fundadas de los participantes.
- Elemento III.1.G. Los Investigadores y el Personal de investigación cuentan con un proceso para atender las inquietudes, reclamos, o pedidos de información de los participantes.

Estándar III.2: Los Investigadores y el Personal de investigación cumplen los requisitos para la realización de investigaciones con participantes, y respetan todas las leyes, normas, códigos y guías pertinentes; las políticas y procedimientos de la Organización para la protección de los participantes en la investigación; y las determinaciones de la JRI o el CE.

- Elemento III.2.A Los Investigadores y el Personal de investigación son idóneos por su capacitación y experiencia para sus roles en la investigación, incluso el conocimiento de todas las leyes, normas, códigos y guías pertinentes; los estándares profesionales relevantes; y las políticas y procedimientos de la Organización para la protección de los participantes en las investigaciones.
- Elemento III.2.B. Los Investigadores mantienen una supervisión adecuada de cada estudio de investigación, al igual que del Personal de investigación y los aprendices, y delegan como corresponde las responsabilidades y funciones de la investigación.
- Elemento III.2.C. Los Investigadores y el Personal de investigación siguen los requisitos del protocolo o plan de investigación y adhieren a las políticas y procedimientos de la Organización y a los requisitos o determinaciones de la JRI o el CE.
- Elemento III.2.D. Los Investigadores y el Personal de investigación siguen los requisitos de notificación según las leyes, normas, códigos y guías pertinentes; las políticas y procedimientos de la Organización; y los requisitos de la JRI o el CE.

Ha habido un aumento en la demanda –aunque todavía no se lo ha impuesto legalmente– para que las organizaciones tomen medidas para asegurar que el bienestar, la privacidad y la confidencialidad de los participantes se manejen como corresponde. El funcionamiento de un CE ahora está bien definido y en general aceptado. Sin embargo, al final, son el investigador y el personal del centro quienes tienen control sobre el bienestar de los participantes durante el transcurso de un ensayo clínico.

Capítulo 4. Ejemplos de revisión del Comité de ética

4.1 Introducción a la revisión práctica del CE

Este último capítulo incluye varios grupos de ejemplos sobre el CE acerca de temas específicos sobre una amplia gama de asuntos relacionados con la ética en la investigación en seres humanos, desde las revisiones rápida o completa del CE hasta el registro de ensayos clínicos. Debe tener en cuenta que son ejemplos simplificados, aunque la mayoría reflejan casos reales. Además, dado que la información brindada es breve, es imposible llevar a cabo una revisión narrativa profunda. Cada grupo de ejemplos trata una cuestión ética específica que se debe identificar y tratar. Al final de cada grupo, también se brindan comentarios. La mayoría de los ejemplos han sido utilizados en actividades educativas para miembros de CE y han demostrado ser útiles para aplicar la teoría a la práctica, en especial para miembros novatos de CE.

Si esta Guía se utiliza con fines educativos para miembros de CE o grupos de profesionales de investigación clínica, los participantes pueden estudiar los casos y comentarios y, a partir de eso, debatir para buscar el consenso. En algunos casos, casi seguro notará que su punto de vista difiere tanto con el reflejado aquí como con los de los demás participantes. Eso es, de hecho, lo que un proceso de revisión significativo debería reflejar: la diversidad en los pensamientos individuales, la búsqueda y el debate para un consenso general.

Los ejemplos tratan los siguientes temas:

Cuestiones de ética en los ensayos clínicos:

- Equilibrio entre riesgos y beneficios.
- Proceso de consentimiento informado.
- Participantes vulnerables.
- Privacidad y confidencialidad.
- Monitoreo de seguridad y datos.
- Procedimientos de captación de participantes.
- Idoneidad de los investigadores.
- Conflictos de intereses.
- Seguro e indemnización en los ensayos clínicos.
- Documentos esenciales de los ensayos clínicos.
- Registro del ensayo clínico.
- Difusión de los resultados de los ensayos.

Cuestiones de los procedimientos de los CE:

- Leyes locales y normas institucionales.
- Revisión proporcional del CE.
- Revisiones rápidas/de junta completa.
- Revisión continua.
- Aceptabilidad del ensayo.
- Enmiendas al ensayo.
- Informes de eventos adversos.
- Problemas previstos.
- Suspensión o finalización de un ensayo.
- Reclamos.
- Apelaciones.
- Falta de cumplimiento.

Equilibrio entre riesgos y beneficios: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos acerca del equilibrio entre los riesgos y beneficios. ¿El protocolo ejemplifica o no en cada caso una situación aceptable de equilibrio entre riesgos y beneficios? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Equilibrio entre riesgos y beneficios: caso 1

La Dra. Kristianna Haugen –especialista de interconsulta en oncología– ha sido consultada por una organización de investigación que se está ocupando de un ensayo clínico de fase 1 de un novedoso fármaco para el tratamiento del carcinoma pulmonar de células pequeñas agudo para una empresa farmacéutica multinacional con base en los EE. UU. El fármaco en evaluación se probará en un pequeño grupo de pacientes con cáncer en estadio avanzado, y se necesita que el investigador extraiga periódicamente cantidades de sangre de no más de 800 ml en total durante un período de dos semanas, para que se puedan evaluar todos los parámetros hematológicos, bioquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos. También se medirá el tamaño del tumor. La Dra. Haugen dispone de información preclínica introductoria acerca del fármaco de algunas publicaciones que leyó varios meses atrás y cree que el nuevo fármaco que se evalúa puede ser un gran avance en el tratamiento del cáncer. Naturalmente, está muy interesada en ser investigadora para el ensayo y presenta debidamente una solicitud al CE de su hospital para que su consideración.

Equilibrio entre riesgos y beneficios: caso 2

El profesor Chandra Sekaran –una eminencia en pediatría en una institución médica universitaria– tiene un gran interés en la vacunación de niños. Durante algún tiempo, ha trabajado en colaboración con un colega en los EE. UU. para el desarrollo de una nueva vacuna para una cierta infección en niños. El colega del profesor Sekaran, que trabaja para un grupo de investigación de vacunas internacional, ahora busca investigadores dispuestos a llevar adelante el ensayo clínico. El riesgo de eventos adversos leves relacionados con la vacuna, tales como hinchazón en los brazos y las glándulas, es de 5 en 100, y el riesgo de eventos adversos serios en relación con la vacuna, como la incidencia de convulsiones y daño cerebral permanente, es de 1 en 5.000. Sin embargo, el profesor Sekaran está al tanto de que si un niño no recibe la vacuna y contrae la enfermedad por haberse contagiado, tiene una riesgo de 1 en 500 de desarrollar como consecuencia de la infección complicaciones graves, persistentes y riesgosas para la vida. El profesor Sekaran presenta una solicitud para la revisión de su CE.

Equilibrio entre riesgos y beneficios: caso 3

La profesora Greta Garbo –endocrinóloga pediátrica– ha recibido una pequeña beca de investigación para llevar a cabo un ensayo clínico que busca identificar la edad en la que se inicia el efecto de la hormona de crecimiento en niños en relación con dos leches maternizadas diferentes. Ha escrito un protocolo para el ensayo y pretende consultar a las madres que hayan dado a luz a sus bebés en el departamento de obstetricia y ginecología si permitirían que sus niños participen en el ensayo. El protocolo del ensayo preparado por la profesora Garbo establece que hará un seguimiento de los niños desde el nacimiento hasta que cumplan los 12 meses de edad. También tomará muestras de sangre (4 ml) de cada niño a los 0, 6, 8, 10 y 12 meses para realizar análisis del factor de crecimiento, con el objetivo de determinar la edad en la que se inicia el efecto de la hormona de crecimiento en los niños. Tras preparar la documentación necesaria, la profesora Garbo presenta su solicitud al CE de la universidad para que sea revisada.

Comentarios del caso 1 de equilibrio entre riesgos y beneficios

La Dra. Haugen planea convertirse en investigadora en un ensayo clínico de fase I de cáncer pulmonar. Para el ensayo es necesario que ella extraiga periódicamente cantidades de sangre que no superarán los 800 ml en total durante un período de dos

semanas. El presidente del CE se sorprendió al leer el protocolo por el hecho de que se fuera a extraer una cantidad tan alta de sangre, hasta 800 ml, a pacientes terminales con cáncer. Siendo especialista en hematología, sabe que la donación normal de sangre de personas sanas varía entre 200 y 550 ml, según el país, y que una donación completa no debe en general repetirse durante un período de ocho semanas. El presidente del Comité notó que el protocolo mencionaba a una reconocida universidad del Reino Unido como un posible centro para el ensayo, así que simplemente envió un correo electrónico al presidente del CE de esa universidad y le solicitó sus comentarios acerca del protocolo en cuestión. Sólo tuvo que esperar unas pocas horas hasta recibir la respuesta: "*No, no aceptamos el protocolo, dado que es perjudicial y poco ético extraer 800 ml en pacientes enfermos terminales: no hay ninguna ventaja, sólo dolor para participantes muy enfermos".* El presidente del CE no pudo desaprobar el protocolo, ya que eso sólo puede hacerse durante una reunión de revisión de la junta completa del CE.

Nota: Este caso representa en verdad un caso real; los patrocinadores pueden suponer que, incluso si un CE no acepta el protocolo, tal vez otro lo haga. Consultar a otros CE que participen en la revisión del mismo protocolo es en realidad una buena práctica y debe fomentarse.

Comentarios del caso 2 de equilibrio entre riesgos y beneficios

El profesor Sekaran está considerando la posibilidad de participar en un ensayo de una nueva vacuna para una cierta infección de su área de especialidad. La revisión del CE se centra en el riesgo de eventos adversos serios relacionados con la vacuna; la incidencia de convulsiones y daño cerebral permanente para la vacuna es de 1 en 5.000. Por el otro lado, si un niño no recibe la vacuna y contrae la enfermedad por haberse contagiado, hay un riesgo de 1 en 500 de que el niño desarrolle complicaciones graves, persistentes y riesgosas para la vida. Los miembros del CE llegaron al consenso de que el desarrollo de una vacuna eficaz sería muy beneficioso, dado que 10 de cada 5.000 niños desarrollan complicaciones graves por la enfermedad en sí misma. Aunque se producen efectos secundarios serios en 1 de cada 5.000 niños vacunados, el CE determinó que los beneficios superaban los riesgos. Un dato adicional fue que la enfermedad es bastante frecuente en la comunidad en la que se iba a realizar el ensayo, por lo que existiría un posible beneficio para la sociedad y tal vez protección para quienes participaran en el ensayo.

Nota: Son frecuentes los casos como éste en el que se evalúan los riesgos de complicaciones por una enfermedad frente a los de complicaciones inducidas por una vacuna. Actualmente se debate el beneficio general de vacunar a las poblaciones, por lo que nuestros puntos de vista divergen.

Comentarios del caso 3 de equilibrio entre riesgos y beneficios

La profesora Garbo planea realizar un ensayo clínico de leches maternizadas que busca identificar la edad en la que se inicia el efecto de la hormona de crecimiento en los niños. El protocolo del ensayo especifica que realizará el seguimiento de los niños desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad y que tomará una muestra de sangre (4 ml) de cada uno de los niños a los 0, 6, 8, 10 y 12 meses, para realizar análisis del factor de crecimiento. El presidente del CE entendió que se trataba de un ensayo de intervención con riesgos más que mínimos, pero también noto que la población del ensayo era vulnerable. La solicitud presentada al CE quedó entonces sujeta a una revisión completa del CE. Los miembros del CE no identificaron ningún riesgo preocupante y aceptaron la solicitud tal como estaba. El ensayo se declaró científicamente válido. Otro factor importante fue que la investigadora realizaría un examen físico completo en cada visita, informaría a los padres acerca de los resultados de las pruebas en las muestras de sangre, y también estaría disponible para consultas por cualquier asunto relacionado con la salud durante el transcurso del ensayo. Los miembros del CE consideraron que eso representaba un beneficio considerable para los niños y sus padres.

Nota: La extracción de muestras de sangre no está relacionada con un riesgo mayor al nivel mínimo, aunque puede haber un cierto grado de molestia repentina y a corto plazo.

Proceso de consentimiento informado: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos acerca del proceso de consentimiento informado. Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Taller de ejemplos del proceso de consentimiento informado

Hoy es viernes 13 de julio y el CE institucional ha programado un taller educativo para 13 miembros novatos del personal del centro de estudio y tres nuevos miembros del CE. El taller completo se enfoca en el proceso de consentimiento informado. Hay cinco casos que el vicepresidente del CE debatirá con los participantes del taller.

El vicepresidente –Dr. William Wang– presenta el primer caso. *"El primer caso representa una solicitud reciente ante el CE para un ensayo clínico de un tratamiento para la gripe. Los posibles participantes se captaron del departamento de emergencias del hospital, cuando se presentaron para recibir tratamiento por síntomas de gripe aguda. Los participantes fueron informados acerca del ensayo por el director de la guardia. Los que aceptaron participar se encontraron con el investigador para un examen físico completo, se sometieron a algunas pruebas de laboratorio y recibieron más información acerca del ensayo antes de firmar el formulario de consentimiento informado y comenzar con el tratamiento en estudio. ¿Observan algún problema con ese procedimiento de consentimiento informado?"* Ninguno de los participantes del taller mostró el menor interés en responder la pregunta, por lo que el Dr. Wang continuó: *"Bueno, estimados amigos, este caso tiene que ver con el tiempo transcurrido entre la realización de la entrevista de consentimiento y la firma del formulario de consentimiento informado: el llamado período de espera. Los posibles participantes deben tener suficiente tiempo para leer el consentimiento informado, realizar preguntas y consultar a sus familiares o amigos. Entonces el período de espera por lo general no debería ser de menos de un día. En algunos países, he escuchado que pueden incluso pasar semanas antes de que el participante esté listo para tomar una decisión. En este caso en particular, se trataba de una afección relativamente leve: la gripe. Aún más importante es el hecho de que la gripe es una enfermedad aguda que puede durar sólo cinco días, por lo que el período de espera no puede ser demasiado largo, porque sino la enfermedad habrá desaparecido. Lo que nosotros sugerimos al investigador del ensayo en curso fue que se asegurara de que los participantes tuvieran suficiente tiempo para estudiar el formulario de consentimiento, pudieran consultar a un familiar o amigo –quizás por teléfono– y luego volvieran a encontrarse con el investigador antes de decidir participar o no".*

Nota: Es importante que los miembros del CE no sólo estudien el formulario de consentimiento informado, sino que también comprendan el *proceso* de consentimiento informado. Un factor importante de dicho proceso es el *período de espera.* En principio, el período de espera debe ser lo suficientemente largo para asegurar que los posibles participantes comprendan todos los aspectos del formulario de consentimiento.

El Dr. Wang continúa con el segundo caso. *"El primer caso nos mostró que tenemos que dar al posible participante suficiente tiempo y suficiente apoyo para que pueda reflexionar y comprender los contenidos del formulario de consentimiento informado. Un aspecto importante para lograr dicho objetivo es que los mensajes del formulario de consentimiento informado sean claros, con lenguaje simple. El formulario de consentimiento debe ser lo más corto posible sin poner en riesgo el entendimiento de sus contenidos. De vez en cuando, nuestro CE se encuentra con formularios de consentimiento de entre 15 y 20 páginas, que utilizan un lenguaje que sólo los abogados pueden comprender en realidad, escrito por abogados para otros abogados, no para los posibles participantes. ¿Alguno de ustedes podría explicarme cómo podemos evitar esos formularios de consentimiento?* El Dr. Wang mira a los participantes del taller, y su mirada se detiene en una joven con anteojos pequeños y redondos. Ella se acomoda torpemente los anteojos, mira al Dr. Wang y responde: "*Bueno, lo primero que sugiero es que el consentimiento informado sea redactado por el investigador o una persona con*

profundos conocimientos del protocolo y los fundamentos científicos del ensayo. Y en segundo lugar, no creo que debiera participar un abogado en la redacción del formulario de consentimiento informado principalmente dado que no es documento legal, sino más bien un documento normalizado que facilita el proceso de obtención del consentimiento del participante. Siempre es riesgoso que un documento se vuelva demasiado largo y técnico cuando se intentan cubrir los aspectos legales". El Dr. Wang se muestra sorprendido y continúa: *"Sí, tiene toda la razón. Sin embargo, puede ser una buena práctica recibir cierto asesoramiento legal en la última versión del consentimiento informado. Además, muchas de las frases de un formulario de consentimiento informado son frases estándar, y es por eso que hemos publicado muchas de esas frases en la página de inicio de nuestro CE. El largo de un formulario de consentimiento informado puede restringirse a 3 o 4 páginas, lo que todavía permitirá tratar adecuadamente los 20 puntos obligatorios mencionados en la Norma E6 de BPC de la ICH. Un dato adicional: es mejor tener un formulario de consentimiento claro que abarque todos los aspectos del ensayo que el hecho de que los participantes desistan simplemente porque no se les informó bien acerca de sus responsabilidades, los régimenes de tratamiento y los tipos de exámenes".*

Nota: La regla número uno para el CE para asegurar que el proceso de consentimiento informado se ajuste a los estándares aceptables es dejar en claro que no se deben incluir términos técnicos y científicos y que el formulario debe ser lo más corto posible.

"*Entonces ahora podemos llegar a la conclusión de que el posible participante debe tener suficiente tiempo para reflexionar acerca de la información sobre el ensayo y que dicha información debe ser objetiva y relativamente sencilla de comprender para el lego. Ahora pasemos a otro aspecto importante del proceso de consentimiento informado"*, continúa el Dr. Wang. *"Vamos a ocuparnos del idioma que se debe utilizar en el formulario de consentimiento. Como todos sabrán, muchas personas en nuestra sociedad tienen un excelente dominio del idioma inglés, pero la gran mayoría no lo comprende o sólo lo comprende vagamente. Por ese motivo se debe traducir el formulario de consentimiento informado del inglés al chino, para que todos o la mayoría de nuestros pares en la sociedad tengan la posibilidad de participar en un ensayo clínico. ¿Creen que es sencillo brindar la traducción, y quién sería la personas más adecuada para hacerlo?"* La joven de los anteojos pequeños y redondos nuevamente sugiere: "*La persona más calificada debe ser el investigador". "Bueno, esta vez, señorita, puede que no tenga totalmente la razón. Verá, por nuestra experiencia, los investigadores algunas veces no son buenos traductores. Según mi entender, la mejor traducción de un formulario de consentimiento sólo puede obtenerse cuando se consulta a dos traductores certificados; uno traduce del inglés al chino, y el otro vuelve a traducir del chino al ingles, y a partir de eso se reúnen para debatir cualquier diferencia que pudiera haber entre el original en inglés y la versión traducida nuevamente al inglés. De hecho, una gran parte de los debates en reuniones de revisión del CE son acerca de las diferencias entre el formulario de consentimiento en inglés y en chino, y eso puede evitarse utilizando traductores certificados".*

Nota: Un formulario de consentimiento traducido correctamente asegura que la información del consentimiento informado original se presente correctamente a los posibles participantes que no hablen el inglés como idioma nativo.

"Estimados colegas, ya hemos establecido un tiempo de espera razonable para que los posibles participantes asimilen un formulario de consentimiento informado breve y fácil de comprender, traducido profesionalmente, antes de decidir participar o no. ¿Creen que hemos hecho suficiente?", pregunta el Dr. Wang a los participantes. Uno de los asistentes al taller –un joven médico con un estetoscopio rojo que pende de su cuello con mucho estilo– levanta la mano. *"Bueno, Dr. Wong, sólo quisiera saber ¿cómo podemos asegurarnos de que los posibles participantes se sometan realmente a un proceso de consentimiento informado justo? Quiero decir, en teoría, puede parecer bien por escrito, ¿pero qué pasa en la práctica? El riesgo es que un investigador muy ocupado apure a un participante y astutamente lo convenza de que participe, sin realizar el proceso completo de consentimiento completo tal como se lo ha detallado en la solicitud presentada*

aprobada por el CE. Es posible que los participantes no quieran disgustar al médico y por lo tanto no realicen ninguna pregunta difícil, ni se nieguen a participar". El Dr. Wang se muestra satisfecho y se señala la cabeza con el dedo: *"Entendió de qué se trata, pero entendió mal mi nombre: es Dr. Wang, no Dr. Wong. El CE tiene poca o ninguna posibilidad de asegurar un proceso de consentimiento informado justo en la práctica. ¿Me podrían dar sugerencias de cómo abordar este problema tan delicado?* El Dr. Wang se sienta en el sillón del CE en la punta de la mesa de conferencias y estira los brazos por sobre su cabeza. "*¿Ninguna propuesta? Probablemente los sorprenda diciendo que preferiría que cualquier otra persona que no sea el investigador solicite el consentimiento de los posibles participantes. Eso es lo que yo siempre pongo en práctica en mis propias investigaciones, ya que en el pasado yo mismo he cometido ese error, el de apurar el proceso de consentimiento informado. Hoy, siempre delego el proceso de consentimiento informado a mi enfermera de investigación, ya que los posibles participantes la ven más como amiga, y saben que pueden hacer las preguntas 'tontas' que de otra manera no escucharíamos".*

Nota: Suele ser más adecuado que un miembro del equipo de investigación que no sea el investigador se ocupe del proceso de consentimiento informado. Sin embargo, algunos países han establecido por ley que sólo un médico calificado puede obtener el consentimiento informado.

"Sólo quedan 10 minutos en este taller, así que les pido que me hagan una o dos preguntas, de a uno por vez", dice el Dr. Wang. Uno de los asistentes, que estuvo jugando con su teléfono celular durante todo el taller, se despierta y pregunta: "*¿Qué pasa con los posibles participantes que no logran entender la información del consentimiento? Simplemente no comprenden qué es un artículo en estudio o qué es un consentimiento informado. ¿Podemos simplemente pasar por alto el proceso de consentimiento informado para esas persona y, sin perder tiempo, simplemente inscribirlos en el ensayo?"* El Dr. Wang reflexiona acerca de la pregunta sin mostrar ningún signo de enojo. *"Algunas personas nunca lo entienden"*, rezonga. *"Cuando un posible participante no puede comprender los contenidos del consentimiento informado, es necesario buscar la participación en todo el proceso de consentimiento de un representante del posible participante. Los niños y los participantes con una disminución en su capacidad de toma de decisiones son ejemplos de posibles participantes que necesitan tener a un representante: un padre, familiar o tutor, por ejemplo. El proceso de consentimiento informado en esos ensayos debe ser supervisado en detalle por el CE, para tener la total seguridad de que cada participante tenga un representante que haya participado en el consentimiento informado, y que luego tome la decisión de participar, o no".*

Nota: Para el consentimiento informado de posibles participantes vulnerables, debe haber un representante presente que debe participar en todo el proceso de consentimiento.

Finalmente, el Dr. Wang declara: *"Se acabó el tiempo. Por favor, firmen la lista de participación en el taller, y les enviaremos un certificado de participación, necesario para los miembros nuevos del CE y los investigadores sin experiencia".*

Proceso de consentimiento informado: caso 1

¿Se puede cobrar algún cargo a los participantes durante el transcurso de un ensayo?

El Dr. Olle Bo es cirujano especialista en un hospital universitario. Una de sus áreas de especialidad es el tratamiento quirúrgico de los ronquidos. Algunos dispositivos antirronquidos pueden ser muy simples, pero otros son muy complejos. La mayoría de los dispositivos similares se pueden obtener en las farmacias o por correo directo. Sin embargo, los ronquidos serios pueden llevar a la aparición de problemas respiratorios en los pacientes, convirtiéndolos entonces en buenos candidatos para procedimientos quirúrgicos. En el hospital en el que trabaja el Dr. Bo, el participante tiene que cubrir algunos de los costos de la intervención quirúrgica de colocación del dispositivo para los ronquidos: US$700 por parte del costo de la cirugía, y US$500 por el costo total del

dispositivo para los ronquidos. Una empresa estadounidense de dispositivos médicos ahora le ha ofrecido al Dr. Bo participar en un ensayo para probar la seguridad y eficacia de un nuevo procedimiento de implante en el velo del paladar para la reducción de los ronquidos palatinos. El velo del paladar es la parte media de la pared superior de la boca. El dispositivo antirronquidos es un implante con filamentos de poliéster trenzados. El Dr. Bo acepta ser el investigador y comienza a redactar el formulario de consentimiento informado. *"Este ensayo clínico tendrá un cargo de participación de US$700 en total. El cargo corresponde al cargo por la cirugía que tendría que pagar incluso si elige no participar en el estudio y someterse en cambio a una intervención quirúrgica normal no relacionada con el ensayo. Sin embargo, si participa en el ensayo no se le cobrará el costo del dispositivo en estudio para los ronquidos, costo que de otra manera sería de US$500".* Tras finalizar el formulario de consentimiento, el Dr. Bo lo presenta junto con los demás documentos de la solicitud ante el CE local.

Proceso de consentimiento informado: caso 2

¿Puede mejorarse el texto del consentimiento informado?

La Dra. Elisabeth Crown acaba de graduarse de la facultad de medicina y ha tomado un puesto como residente en el mismo hospital universitario. El profesor Jonathan Boss ha decido hacer participar a la Dra. Crown en un ensayo clínico iniciado por el investigador de recolección de médula ósea en voluntarios sanos. El profesor Boss consulta a la Dra. Crown acerca de su interés en ser coinvestigadora. La Dra. Crown no está tan entusiasmada porque no conoce bien los procesos relacionados con la recolección de médula ósea en biopsias y, en realidad, tiene más interés en realizar investigaciones en personas mayores. Sin embargo, le resulta difícil rechazar la invitación, por lo que responde: *"Claro. Gracias por tenerme en cuenta".* El profesor Boss le contesta: *"Bien. Por favor prepare un formulario de consentimiento informado que explique los detalles del ensayo. No tenemos fondos, y el hospital no podrá cubrir ningún costo por efectos secundarios que puedan ocurrir durante la biopsia. Además, asegúrese de informar a los pacientes de que no podrán reclamar ningún derecho de propiedad sobre las células recolectadas, ya que con seguridad nosotros mismos solicitaremos una patente".* La Dra. Crown no tiene absolutamente ninguna experiencia en la redacción de un formulario de consentimiento informado, pero es demasiado orgullosa para contarle a alguien acerca de su falta de conocimiento. Así que redacta el formulario de consentimiento informado, incluyendo las siguientes dos oraciones: *"Renuncio a toda posibilidad de compensación por lesiones que pueda recibir como resultado de la participación en esta investigación. Al otorgar mi consentimiento para participar en esta investigación, renuncio a cualquier derecho de propiedad que pueda tener sobre las muestras de tejidos o líquidos corporales obtenidas durante el transcurso de la investigación".* El profesor Boss no leyó el formulario de consentimiento informado antes de presentar la solicitud ante el CE.

Comentarios del caso 1 acerca del proceso de consentimiento informado

¿Se puede cobrar algún cargo a los participantes durante el transcurso de un ensayo?

El Dr. Bo planea iniciar un ensayo quirúrgico de un dispositivo para los ronquidos. En el formulario de consentimiento informado, establece que: *"Este ensayo clínico tendrá un cargo de participación que usted deberá pagar de US$700 en total. El cargo corresponde a la cirugía que tendrá que pagar incluso si elige no participar en el estudio y someterse en cambio a una intervención quirúrgica normal no relacionada con el estudio. Sin embargo, si participa en el estudio no se le cobrará el costo del dispositivo en estudio para los ronquidos, costo que de otra manera sería de US$500".* Los miembros del CE consideraron que cobrar a los participantes del ensayo era polémico. Tras algunos debates, el presidente del CE resumió: "*Puede que algunos lo consideren adecuado, pero otros no. En este caso, se cobrará al participante exactamente el mismo monto por la cirugía que en la atención habitual. Sin embargo, no se le cobrará ningún cargo por el dispositivo en estudio para los ronquidos, mientras que ese cargo sí se cobra cuando la cirugía se realiza dentro del marco de la atención habitual. El acuerdo sobre los cargos*

parece razonable ya que se lo ha establecido claramente con anticipación en el formulario de consentimiento informado y el participante puede elegir participar o no. Sin embargo, muchos no considerarían ético cobrar por el dispositivo en estudio para los ronquidos, ya que se trata todavía de un artículo en estudio cuyas seguridad y efectividad aún deben ser demostradas y el patrocinador lo ha proporcionado sin costo alguno".

Nota: Una regla general es que no se debe cobrar al participante en el estudio por ningún examen, investigación o tratamiento que haya sido incluido dentro del presupuesto del ensayo; en este caso, proporcionado por el patrocinador. No es aceptable cobrar dos veces por lo mismo.

Comentarios del caso 2 acerca del proceso de consentimiento informado

¿Puede mejorarse el texto del consentimiento informado?

El profesor Boss le ha solicitado a la Dra. Crown, una médica residente, que sea coinvestigadora en un ensayo iniciado por el investigador relacionado con la recolección de médula ósea. Se le pide a la Dra. Crown que redacte el formulario de consentimiento informado. Ella redacta dicho formulario, incluyendo las siguientes dos oraciones según lo insinuado por el profesor Boss: *"Renuncio a toda posibilidad de compensación por lesiones que pueda recibir como resultado de la participación en esta investigación. Al otorgar mi consentimiento para participar en esta investigación, renuncio a cualquier derecho de propiedad que pueda tener sobre las muestras de tejidos o líquidos corporales obtenidas durante el transcurso de la investigación".* El presidente del CE leyó el formulario de consentimiento informado y reflexionó: *"Éste fue un formulario de consentimiento informado muy extraño presentado por el profesor Boss. El consentimiento no debe contener ninguna frase que haga que los participantes renuncien a ningún derecho legal, o liberen al investigador, la institución el patrocinador de la responsabilidad ante negligencias. Estaría mejor redactado de la siguiente manera: 'Este hospital no puede ofrecer compensaciones financieras o absorber los costos de tratamientos médicos en caso de que se lesionara como resultado de su participación en esta investigación. El tejido obtenido de usted en esta investigación podrá utilizarse para establecer una línea de células que podría ser patentada y registrada por la universidad'. "*

Nota: Los aspectos éticos acerca de la falta de compensación por lesiones causadas como consecuencia de la participación en este ensayo se tratan en otras partes de esta Guía.

Participantes vulnerables: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos acerca de los participantes vulnerables. ¿El protocolo descrito en cada ejemplo incluye participantes vulnerables? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Participantes vulnerables: caso 1

Golpean la puerta con fuerza e insistencia. "*Adelante, por favor*"", dijo el Dr. Gregoris Markantonis. "*Adelante, adelante, tome asiento. ¿Le gustaría tomar algo fresco?*" Stefanos estaba ansioso por concentrarse en los negocios y hablar con el Dr. Markantonis acerca del nuevo ensayo, pero aceptó el amable ofrecimiento de un vaso de agua fresca. *"Ahora, ¿qué es lo que venía a decirme?*", preguntó el Dr. Markantonis. "*Tengo otro estudio sobre una vacuna, y como ya sabe, simplemente pasaba para ver si le interesaría ocuparse de eso"*, dijo Stefanos. "*¿Me podría dar algunos detalles más?*", preguntó el Dr. Markantonis. Stefanos buscó en su portafolio el protocolo del ensayo. *"Está todo aquí en el protocolo"*, dijo. "*¿Ha tenido tiempo de ver el que le mandé antes?*" "*"Ah, sí, sí*", dijo el Dr. Markantonis. "*Pero simplemente me gustaría revisarlo brevemente con usted otra vez antes de presentarlo al CE para la revisión*". Stefanos buscó el resumen del protocolo. "*Veamos, buscamos bebés para este ensayo, y deben tener entre 12 y 18 meses*". El Dr. Markantonis contestó: "*Puede que sea un tanto difícil convencer a las madres de permitir a sus bebés participar, pero tengo una excelente enfermera de investigación que tiene mucha experiencia en este tipo de estudios.*". Tanto Stefanos como el Dr. Markantonis continuaron revisando el resto del resumen del protocolo juntos. Finalmente, el Dr. Markantonis dijo: "*Presentaré la solicitud ante el CE a tiempo para la próxima reunión. Revisé la documentación del consentimiento informado y me parece que está bien. Me pondré en contacto una vez que haya recibido una respuesta de parte de ellos*".

Participantes vulnerables: caso 2

La Dra. Jacqueline Dupont, oncóloga, desea ser investigadora en un ensayo de fase I para evaluar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de un nuevo fármaco para el tratamiento de pacientes terminales con carcinoma pulmonar de células pequeñas. Los ensayos preclínicos del nuevo fármaco han demostrado ser muy eficaces en los estudios en animales realizados por la empresa que lo desarrolla, pero dicha empresa tiene poca información acerca de cómo se lo metaboliza y de la dosis segura para el uso en humanos. Como se trata de un ensayo de fase I de un nuevo fármaco, es sumamente importante extraer todas las muestras de sangre de cada participante del ensayo en intervalos específicos de tiempo para que se puedan calcular con precisión varios parámetros. Por ser ése el caso, el patrocinador ha calculado que se necesitarán aproximadamente 300 ml de sangre de cada sujeto en un período de dos semanas. El protocolo y la planilla de información de los participantes para el ensayo han sido redactados claramente, y, en términos simples, señalan a los participantes lo que les pasará durante su participación en el ensayo. El patrocinador le ha proporcionado a la Dra. Dupont el protocolo del ensayo, el folleto del investigador que resume todos los datos preclínicos y los estudios en animales realizados hasta la fecha, el formulario de consentimiento informado y la documentación del seguro. El patrocinador también ha firmado la documentación de indemnización hospitalaria y además ha proporcionado el equipamiento necesario para realizar el ensayo. Por la tanto, la Dra. Dupont presenta una solicitud ante el CE de su hospital para la realización del ensayo.

Participantes vulnerables: caso 3

La Dra. Jane Higgins es una psiquiatra de interconsulta que trabaja en la unidad de psiquiatría de un hospital comunitario local. Se especializa en el tratamiento de pacientes con enfermedades psiquiátricas, en especial con demencia. Por sus trabajos de investigación en esa área de la medicina, recibe una llamada telefónica del director médico de una empresa farmacéutica multinacional. "*Dra. Higgins, le habla el Dr. Tim Lewis. Soy el director médico de una empresa biotecnológica llamada Neuropharm*

Limited", dice con simpatía. *"Somos una empresa biotecnológica internacional con nuestra sede central de investigación en Carolina del Norte, en los EE. UU. Me preguntaba si le interesaría llevar a cabo un ensayo clínico para nosotros como investigadora". "Por favor, cuénteme un poco más acerca del estudio*", respondió la Dra. Higgins. El Dr. Lewis pasó a describir el ensayo: "*Básicamente, queremos examinar la sangre de grupos de participantes –personas ancianas con demencia senil leve– extrayéndoles una pequeña cantidad de sangre y luego analizándola en búsqueda de marcadores genéticos relacionados con la demencia y dos régimenes de tratamiento. Le enviaré una copia del protocolo que hemos redactado y también la documentación del consentimiento informado*". "*Gracias, lo estaré esperando*", respondió la Dra. Higgins. Más tarde recibe los documentos de la empresa de biotecnología y está muy interesada en llevar a cabo el ensayo, así que, lógicamente, presenta una solicitud ante su CE.

Comentarios del caso 1 acerca de los participantes vulnerables

El Dr. Markantonis será el investigador en un ensayo de una vacuna en el que participarán niños de entre 12 y 18 meses de edad. En la revisión del CE, los miembros del comité inicialmente debaten los aspectos éticos de la realización de ensayos de vacunas en niños pequeños, no adultos. Uno de los miembros del CE es especialista en enfermedades infecciosas y deja en claro que los ensayos en vacunas se realizan con mayor frecuencia en bebés o niños ya que constituyen la población a la que se apunta. Por lo tanto, sería un problema ético no incluir bebés o niños en dichos en esos ensayos de vacunas. La segunda cuestión que se trata tiene que ver con la vulnerabilidad de los participantes y el proceso de consentimiento informado. El presidente del CE lee lo siguiente del procedimiento operativo estándar del CE:

"*Dado que los niños no pueden legalmente otorgar su propio consentimiento para investigaciones, se debe obtener el permiso de al menos uno de los padres o un tutor legal antes de la inscripción de un menor en un estudio de investigación: (1) para las investigaciones que no implican más que un riesgo mínimo, se necesita el permiso de al menos uno de los padres (o un tutor); (2) para las investigaciones que implican más que un riesgo mínimo pero presentan la perspectiva de un beneficio directo para cada uno de los participantes, se necesita el permiso de al menos uno de los padres (o un tutor); (3) para las investigaciones que implican más que un riesgo mínimo y no presentan la perspectiva de un beneficio directo para cada uno de los participantes, pero sí de un conocimiento generalizable (beneficio para la sociedad), se necesita el permiso de ambos padres; (4) para las investigaciones que presentan una oportunidad para comprender, prevenir o aliviar un problema serio que afecta la salud o el bienestar de los niños pero NO brindan un beneficio directo para el sujeto o la sociedad (beneficio indirecto), se necesita el permiso de ambos padres."*

El CE decide aprobar la solicitud. Dado que todos los miembros concuerdan en que la investigación en cuestión implica más que un riesgo mínimo, pero presenta la perspectiva de un beneficio directo para cada uno de los participantes, el CE determina queel permiso de al menos uno de los padres o un tutor es suficiente.

Nota: Los niños son considerados una población vulnerable para las investigaciones debido a que sus capacidades intelectuales y emocionales son limitadas, y por lo tanto son legalmente incompetentes para otorgar un consentimiento informado válido.

Comentarios del caso 2 acerca de los participantes vulnerables

La Dra. Dupont, oncóloga, planea actuar como investigadora en un ensayo de fase I de un nuevo fármaco para el tratamiento de pacientes terminales con carcinoma pulmonar de células pequeñas. Aunque la población del ensayo es vulnerable porque los pacientes son enfermos terminales, la revisión del CE llega a la conclusión de que es importante permitir a los pacientes terminantemente enfermos participar en ensayos clínicos relevantes, incluso si la posibilidad de recibir un tratamiento curativo es nula, o casi nula. El fundamento científico de este ensayo se considera aceptable, dado que los fármacos para el cáncer son demasiado tóxicos para administrarlos a voluntarios sanos;

no hay ninguna otra opción para aumentar el conocimiento para encontrar mejores tratamientos para futuros pacientes con cáncer.

Nota: Las poblaciones vulnerables no deben quedar excluidas automáticamente de la invitación a participar en ensayos clínicos. La decisión final siempre quedará en manos del participante y, en este caso, también del (o de los) padre(s) o el representante legal autorizado.

Comentarios del caso 3 acerca de los participantes vulnerables

La Dra. Higgins es una psiquiatra de interconsulta que se especializa en el tratamiento de pacientes con enfermedades psiquiátricas, especialmente demencia. Se la ha invitado a participar en un ensayo que busca examinar la sangre de ancianos con demencia senil leve, para buscar marcadores genéticos relacionados con la enfermedad, como también para examinar dos régimenes de tratamiento establecidos. El CE identifica rápidamente la posible vulnerabilidad de la población del ensayo, pero también considera que el ensayo es sólido desde el punto de vista científico y tiene un riesgo bajo. El protocolo ha abordado el proceso de consentimiento informado para la toma de muestras de tejidos y los marcadores genéticos, por los que esos asuntos no son preocupantes. Sin embargo, el documento del consentimiento informado sólo será firmado por los participantes, no por un tercero que los represente. El CE aceptaría el protocolo con la condición de que al menos un representante legal autorizado firme el formulario de consentimiento informado junto con el participante, para asegurar que la participación en el ensayo sea voluntaria.

Nota: El diagnóstico de demencia no incapacita automáticamente para tomar decisiones a las personas afectadas. Especialmente en las primeras etapas de la demencia, muchas personas continúan siendo capaces de tomar una gran variedad de decisiones, incluso la decisión de si desean participar en la investigación. Las opiniones acerca del proceso de consentimiento informado en este ensayo sobre la demencia son diversas.

Privacidad y confidencialidad: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen un caso acerca de un debate entre el investigador de un ensayo genético y un posible participante. Intente responder las preguntas realizadas por el posible participante.

Privacidad y confidencialidad: caso 1

La Dra. Maria Lucia es bioquímica clínica en un hospital afiliado a una universidad y actualmente planea su primer ensayo de un tratamiento genético. Planea extraer muestras de sangre y realizar análisis de ADN en 100 mujeres ancianas diagnosticadas con osteoporosis, e incluir eso en un ensayo patrocinado por la industria para establecer una relación entre los análisis de ADN y la respuesta al tratamiento. La osteoporosis, en términos simples, se diagnostica estudiando los resultados de radiografías del esqueleto, análisis de laboratorio y pruebas de densidad ósea. En la fase de planificación de este ensayo, la Dra. Lucia le pide a uno de sus colegas, el Dr. Eugenio Bennato, que actúe como un posible participante en el ensayo para identificar los puntos principales del proceso de consentimiento informado. La Dra. Lucia le pregunta al Dr. Bennato: "*Entonces, ahora que ya se le han explicado los detalles del estudio genético en el que se lo invitó a participar, ¿tiene alguna inquietud o pregunta que pueda ayudarlo a aclarar?"* El Dr. Bennato mira silenciosamente por la ventana por un momento y luego declara con su vos muy aguda: "*Sí, de hecho tengo seis grandes dudas. ¿Cómo se protegerán mi confidencialidad y privacidad? ¿Cuáles son mis derechos sobre mi ADN? ¿Puedo retirar mi ADN del estudio? ¿Cuánto tiempo planean conservar el ADN? ¿Qué se me informará acerca de los resultados de mi ADN? ¿Utilizarán mi ADN con otros fines*?" La Dra. Lucia mira a su colega con gran sorpresa y susurra: *"Mamma Mia. ¿Cómo diablos se le ocurrieron esas preguntas difíciles?"* El Dr. Bennato señala un libro sobre su escritorio: *"Acabo de terminar de leer ese libro, que se llama "Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética".*

Comentarios del caso 1 acerca de la privacidad y confidencialidad

El Dr. Bennato es un posible participante en un ensayo clínico sobre genética que la Dra. Lucia está planeando. La Dra. Lucia se está aventurando a su primer ensayo sobre genética y ahora enfrenta seis preguntas difíciles planteadas por el Dr. Bennato, quien dice: *"La ayudaré con las respuestas".* Busca el libro en su escritorio y lee:

"*¿Cómo se protegerán mi confidencialidad y privacidad?"* Respuesta: *"Su ADN se almacenará y mantendrá confidencialmente en el laboratorio. Existe la posibilidad de que la Dra. Lucia y la empresa que patrocina esta investigación estudien su ADN".*

"¿Cuáles son mis derechos sobre mi ADN?" Respuesta: *"La Dra. Lucia será responsable de decidir cómo se lo utilizará. Puede que use su ADN en investigaciones adicionales. Puede que se demuestre que el ADN tiene valor terapéutico o comercial. ¿Autoriza ese uso?"*

"¿Puedo retirar mi ADN del estudio?" Respuesta: *"Sí, puede hablarlo con la Dra. Lucia, y ella intentará detener los estudios adicionales. Sin embargo, puede que sea imposible ubicar y detener algunas investigaciones futuras una vez que los materiales hayan sido compartidos con otros investigadores".*

"¿Cuánto tiempo planean conservar el ADN?" Respuesta: *"La Dra. Lucia o sus colaboradores conservarán su muestra de ADN durante no más de 50 años".*

"¿Qué se me informará acerca de los resultados de mi ADN?" Respuesta A: *"No obtendrá ningún beneficio directo del estudio dado que no se le brindará ningún resultado acerca de las pruebas de su ADN".* Respuesta B: *"Si obtenemos información que tenga un efecto sobre su salud, se le informará acerca de la existencia de dicha información. Entonces usted podrá decidir si desea conocer los detalles".*

"¿Utilizarán mi ADN con otros fines?" Respuesta: *"Su ADN puede ser utilizado por la Dra. Lucia o los demás científicos para otras investigaciones".*

La Dra. Maria Lucia sigue esas palabras con exactitud al redactar el formulario de consentimiento informado y lo presenta junto con los demás documentos al CE local. En la carta de respuesta, el presidente del CE afirma que la información del consentimiento informado está perfecta y que se invita a la Dra. Lucia al siguiente taller educativo institucional acerca de la ética en la investigación para hacer una presentación breve sobre cómo se debe informar a los participantes de un estudio de ADN.

Nota: Existen lineamientos locales detallados acerca de los estudios de ADN, y se los debe consultar para una mejor comprensión. Por ejemplo, algunos países piden una revisión del CE para cada estudio genético cuando se conocen las identidades de los participantes.

Monitoreo y seguridad de datos: ejemplos

El siguiente ejemplo abarca el monitoreo y la seguridad de los datos. ¿Qué medidas debe tomar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Monitoreo y seguridad de datos: caso 1

El CE revisará un ensayo septicémico de fase I, monocéntrico, con 36 participantes, patrocinado por una empresa biotecnológica internacional. El presidente del CE, el Dr. Ping Wang, está preocupado por los aspectos de seguridad de este ensayo, dado que la tasa de mortalidad suele ser alta en los pacientes septicémicos; en algunos casos, tan alta que alcanza el 30%. El Dr. Wang llama al investigador de este ensayo, el Dr. Su Liu, y le informa lo siguiente: "*El CE no podrá revisar su solicitud en este momento. El CE solicita que un comité independiente monitoree el ensayo y que usted proporcione al comité informes acerca de la seguridad".* El Dr. Liu comprende totalmente las inquietudes y sabe bien que algunos de los participantes morirán durante el transcurso del ensayo. El Dr. Liu afirma claramente que contactará al patrocinador, y luego redacta un nuevo protocolo para la revisión del CE. Tras algún debate, el investigador y el patrocinador deciden establecer un comité de monitoreo y seguridad de datos (CMSD) para el ensayo, compuesto por un médico clínico de cuidados intensivos independiente del ensayo, un bioestadístico y el director del centro de ensayos clínicos de la institución. Cada uno de los tres miembros del comité recibirá información esencial sobre la seguridad de los participantes durante el transcurso del ensayo, enviada por correo electrónico por el monitor del ensayo. El presidente del comité de monitoreo puede llamar a una reunión del comité en cualquier momento. Se realizará un análisis intermedio de la seguridad con datos descifrados después de que 12 participantes hayan recibido tratamiento, y el comité informará al patrocinador y al CE acerca de sus interpretaciones del análisis intermedio y sus recomendaciones posteriores. El Dr. Liu presenta la solicitud revisada ante el CE basada en esa nueva estrategia.

Comentarios del caso 1 acerca del monitoreo de datos y seguridad

El Dr. Wang, presidente del CE, estudia rápidamente la solicitud revisada del Dr. Liu. Evalúa específicamente la sección agregada acerca del CMSD y considera que el protocolo es sólido, incluso sobresaliente. Piensa: *"De hecho, pediré ese procedimiento de monitoreo para otros estudios, especialmente para ensayos monocéntricos que incluyan participantes con enfermedades graves. Es muy difícil para nosotros, a nivel del CE, saber exactamente qué sucede a nivel del centro de ensayo, pero el monitoreo independiente de los datos y la seguridad proporcionará una suerte de garantía para el CE y los participantes. Bien hecho. Espero que se demuestre que el artículo en estudio es eficaz, ya que no contamos con un tratamiento eficaz para los pacientes septicémicos".* El Dr. Wang sale de su oficina y se dirige a la cantina del personal, ve al Dr. Liu con algunos colegas en una mesa ubicada en una esquina, y lo saluda, haciendo un gesto de aprobación con su pulgar hacia arriba.

Nota: El CE debe asegurar que haya un plan de monitoreo para los ensayos clínicos a través de informes periódicos e informes de revisión continua. Sin embargo, el CMSD ofrece una mejor opción de monitoreo, ya que es responsable de supervisar un ensayo en particular y sus procedimientos operativos son específicos para ese ensayo. Pero el establecimiento de un CMSD debe ser selectivo, reservado sólo para ciertos tipos de ensayos multicéntricos de alto riesgo o para cuando se vayan a tomar decisiones acerca del diseño durante el transcurso de un ensayo.

Procedimientos de captación de participantes: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos acerca de procedimientos de captación de participantes para ensayos. ¿El CE aprobará los procedimientos de captación? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Procedimientos de captación de participantes: caso 1

"No veo ningún inconveniente para encontrar los pacientes que necesita", dice la Dra. Karen Kim. "*De hecho, se me ocurren algunos casos que me vienen inmediatamente a la mente. Será un gusto trabajar con usted en el estudio".* En cuanto cuelga el teléfono, la Dra. Kim comienza a dudar. Aunque no llega a la conclusión de que encontrar casos adecuados para el ensayo será especialmente difícil, decide que tal vez será mejor diseñar algún tipo de publicidad, para complementar el grupo de pacientes actuales que ya figuran en sus listas. La Dra. Kim se sienta un rato, pensativa. Si ella pudiera proporcionar el número de participantes necesarios para el ensayo, está segura de que el patrocinador le permitiría publicar un artículo acerca de los resultados una vez que se complete el ensayo, especialmente dado que se trata de un fármaco nuevo y prometedor para el tratamiento de la gripe. La Dra. Kim busca a su asistente de investigación. Con la ayuda de la asistente, la Dra. Kim prepara y presenta a su CE la siguiente publicidad, junto con todos los demás documentos relevantes para la solicitud:

¿TIENE GRIPE?

Si su respuesta es "*SÍ*" puede que cumpla los requisitos para participar en un ensayo clínico de un prometedor fármaco nuevo para el tratamiento de la gripe. Si participa en el ensayo, recibirá los siguientes beneficios:

- Medicamentos gratuitos.
- Exámenes médicos gratuitos realizados por un médico calificado.
- Reembolso de los costos por viáticos hacia y desde el hospital.

Para mayor información, comuníquese con: Dra. Kim, teléfono 2020 2345.

Procedimientos de captación de participantes: caso 2

El profesor Hirsch Barash levanta la vista de la pila de documentos que está leyendo y dice a la monitora del ensayo sentada frente a él: *"Creo podemos llegar a tener problemas para encontrar pacientes adecuados para este ensayo. Necesitaremos preparar algún tipo de publicidad para la captación y hacer que la coloquen en el periódico local para alentar a la gente a participar. Pero no hay problema. Simplemente le pediré a mi enfermera de investigación que redacte algo". "Excelente",* dice Joyce, la monitora, mientras se levanta al mismo tiempo de su silla. Pero antes de irse, se acuerda que hay algo que debe recordar al profesor Barash: *"No olvide presentar su publicidad al CE para que la aprueben; si no, no podremos usarla"*, dice. "*No hay problema",* contesta el profesor Barash con voz fuerte mientras abre la puerta de su oficina le indica con un gesto que se retire. "*¡Adiós!"* Se redacta la siguiente publicidad y se la presenta debidamente al CE junto con los documentos de la solicitud.

PARTICIPANTES PARA INVESTIGACIÓN DE DERMATITIS ATÓPICA

Estamos buscando participantes que estén dispuestos a participar en un ensayo clínico relacionado con el uso de un nuevo medicamento para el tratamiento de la dermatitis atópica. Para poder ingresar al ensayo, debe tener entre 8 y 60 años, y gozar de buena salud pero tener un diagnóstico confirmado de dermatitis atópica. Mientras participe en el ensayo, recibirá los siguientes beneficios:

- Investigaciones de laboratorio y exámenes médicos gratuitos.
- Un estipendio de $50 por día por participar en el ensayo, que dura 2 días.

- Refrescos gratuitos.
- Consultas médicas gratuitas con un médico calificado.

Para mayor información acerca del ensayo, comuníquese con el profesor Barash al 2345 6789.

Procedimientos de captación de participantes: caso 3

El Dr. Tommy Norman, una eminencia en hepatología, es actualmente el investigador para un ensayo internacional de un nuevo fármaco para el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica. Hasta la fecha, ha podido captar a sólo seis pacientes para un ensayo para el cual se comprometió a captar a 20. El Dr. Norman está muy interesado en captar a los 20 participantes, porque ése fue el número que había aceptado captar para el patrocinador, una gran empresa farmacéutica multinacional. Además, sabe que si capta a los 20 participantes, eso lo ayudará a asegurar que se le pida que sea el investigador principal de otro ensayo de la misma empresa. El Dr. Norman decide que la mejor forma de encontrar participantes adecuados es realizar publicidades dirigidas a ellos, y por lo tanto diseña e imprime un aviso publicitario que podría usarse en carteles, que se colocarán en diversas partes del hospital en el que trabaja. El Dr. Norman compila la siguiente publicidad y la envía al CE de su hospital como enmienda para que lo aprueben:

El DR. T. Norman BUSCA PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA

Si tiene hepatitis crónica y su edad es de 18 años o más, puede que cumpla los requisitos para participar en un ensayo clínico que durará 18 meses de un fármaco para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Si participa en el ensayo, recibirá los siguientes beneficios:

- Exámenes médicos gratuitos realizados por el Dr. Tommy Norman.
- Reembolso de los costos por viáticos hacia y desde el hospital.
- Se le informará a su médico que está participando en este ensayo clínico.

El presente aviso ha sido aprobado por el comité de ética en las investigaciones clínicas del General Hospital de West East.

Para más información, comuníquese con el Dr. Tommy Norman, en el General Hospital de West East, al teléfono: 2876 0000.

Comentarios del caso 1 acerca de procedimientos de captación de participantes

Tras pensarlo un poco, la Dra. Kim imagina que no va a poder captar suficientes pacientes de su clínica para un ensayo de un nuevo y prometedor artículo en estudio para la gripe. Sin embargo, está muy interesada en el ensayo ya que es posible que sea un buen candidato para una posterior publicación. La Dra. Kim es una *coleccionista* seria de publicaciones académicas, ya que está muy concentrada en su carrera académica. La Dra. Kim redacta una publicidad para un periódico local y la envía al CE de su hospital. Unos días más tarde, el presidente del CE informa a la Dra. Kim por correo electrónico que no está permitido utilizar una frase como "*un prometedor fármaco nuevo*" en un aviso para la captación de participantes para un ensayo. No se permiten palabras tales como "*prometedor*" o "*nuevo*", ya que se trata de un artículo en estudio. No se sabe si el fármaco será "*prometedor*", y no es "*nuevo*" hasta que haya recibido la aprobación de las autoridades regulatorias. El presidente del CE también manifiesta que no tiene más comentarios acerca de los contenidos del aviso publicitario y que con mucho gusto acelerará la revisión después de que la Dra. Kim presente una publicidad adecuada.

Nota: Este aviso publicitario intenta atraer la atención de los posibles participantes utilizando frases inadecuadas e imprecisas como *"un prometedor fármaco nuevo"*.

Comentarios del caso 2 acerca de procedimientos de captación de participantes

El profesor Barash está buscando participantes que estén dispuestos a participar en un ensayo clínico relacionado con el uso de un nuevo medicamento para el tratamiento de la dermatitis atópica. Decide publicar en un periódico local un aviso publicitario para la captación de participantes. Pero antes de eso, la publicidad debe presentarse ante el CE de la institución para que sea revisada y aprobada. Se realiza una revisión rápida a cargo de un miembro del CE designado por el presidente del CE. La revisora considera que la publicidad es demasiado "*comercial*" por repetir la palabra "*gratuitos/as*" tres veces y también por mencionar el monto exacto del estipendio. La respuesta por escrito del CE sugiere que los cuatro puntos de las viñetas se deberían reducir a dos: "*Investigaciones de laboratorio y exámenes médicos gratuitos*" y "*Se proporcionará un estipendio por participar en el estudio*". La carta también aclara que es inadecuado el uso de la frase "*un nuevo medicamento*" y sugiere una frase del estilo de *"un medicamento en estudio clínico".* La delegada del CE solicita una versión revisada del aviso publicitario para su revisión y aceptación.

Nota: Este aviso es un ejemplo de un énfasis inadecuado en los reembolsos y los servicios gratuitos de atención médica.

Comentarios del caso 3 acerca de procedimientos de captación de participantes

El Dr. Norman tiene claros problemas para la captación de participantes para un ensayo clínico de hepatitis B crónica patrocinado. Necesita encontrar más pacientes, ya que le interesa continuar colaborando con esa empresa farmacéutica internacional, líder en el desarrollo de fármacos para la hepatitis B y C. El problema de captación es que del Dr. Norman tiene otros tres ensayos patrocinados que compiten con éste, y también que el jefe de servicio de la clínica de enfermedades hepáticas es el investigador principal global en un gran ensayo de hepatitis B crónica iniciado por un investigador. El Dr. Norman debe encontrar posibles participantes para el ensayo en otro lugar y pronostica que colocar carteles de publicidad por su hospital ayudará a acelerar el proceso de captación. Formula un mensaje breve y definido, y le pide a un estudiante candidato a un doctorado que envíe el texto al CE. Apenas unos pocos días después, el CE le informa que el aviso publicitario fue sometido a una revisión rápida del CE y fue aprobado.

Nota: Este aviso es claro e informativo y no incluye ninguna promesa ni exageración.

Idoneidad del investigador: ejemplos

Los siguientes ejemplos tratan la idoneidad de un investigador. ¿El investigador en cada caso es idóneo para el ensayo? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Idoneidad del investigador: caso 1

El Dr. Lung Wong es un profesional certificado en medicina tradicional en Clear Water Bay en Hong Kong. Su clínica es muy popular entre la población residencial local, tan popular que no ha podido tomarse un sólo día de descanso durante el último año. Su apodo entre los residentes locales es de hecho "*De siete a once*". A pesar de tener tanto trabajo, ha aceptado ser el investigador de un ensayo oncológico de un extracto de hierbas patrocinado por una empresa local de medicamentos a base de hierbas, Golden Trust. Captará a los pacientes con cáncer a través de su propia clínica. El Dr. Wong finalmente ha completado la solicitud para el CE y ahora la enviará al CE de una institución local de enseñanza de la medicina en la que él dicta clases temporalmente.

Idoneidad del investigador: caso 2

El Sr. Christopher Lindbergh es el farmacéutico principal de un hospital afiliado a una universidad, y le fascinan las vacunas y su desarrollo. Anteriormente ya ha trabajado en varios ensayos de vacunas, pero sólo como coinvestigador. Durante el año pasado, ha redactado por sí mismo un protocolo de un ensayo, con el objetivo de estudiar el efecto de una vacuna oral contra la gripe en combinación con una vacuna inyectable para la gripe. Una de las vacunas es producida por una empresa estadounidense y la otra por una empresa del Reino Unido, y ambas empresas han decidido proporcionar sus vacunas de manera gratuita. El Sr. Lindbergh también ha tenido la suerte de obtener suficiente apoyo financiero de una aerolínea local, Spirit Space. Dos pediatras de su hospital están dispuestos a ser coinvestigadores. El Sr. Lindbergh está, por supuesto, muy entusiasmado cuando deja la solicitud para el CE en el buzón para solicitudes de la oficina del CE local, pensando: *"Voy a ser el investigador principal. ¡Qué bueno!"*

Idoneidad del investigador: caso 3

La Dra. Susanna Black es la jefa del departamento de enfermería de una facultad de medicina australiana. Se formó como enfermera y obtuvo su título de doctorado hace cinco años en el Reino Unido. La Dra. Black ha podido asegurar una beca de investigación del Fondo de Investigación para la Promoción de la Salud para un ensayo clínico aleatorizado de intervención para *dejar de fumar*. El ensayo contará con dos grupos de actuales fumadores; un grupo será seguido sin intervención, y el otro recibirá información educativa a través de charlas, videos y folletos. La Dra. Black entra a su oficina y encuentra un sobre marrón sobre su escritorio. Lo abre. Se sorprende mucho al leer: *"Tras estudiar su solicitud cuidadosamente, el CE ha decidido no aprobarla tal como está".*

Comentarios del caso 1 acerca de la idoneidad del investigador

El Dr. Wong no es un médico con educación formal en una facultad de medicina moderna, sino que recibió un título universitario en medicina china tradicional (MCT) y obtuvo una licencia para ejercer como profesional de la medicina tradicional. La revisión del CE del ensayo oncológico del extracto de hierbas genera desacuerdos entre los miembros del comité. Algunos de los miembros sostienen que el Dr. Wong es de hecho idóneo por su capacitación, y que cuenta con experiencia comprobable, por lo que se le debería permitir ser el investigador del ensayo. Otros miembros creen profundamente que debe incluirse en el ensayo a un médico capacitado en *medicina occidental*, por lo menos como coinvestigador, para poder brindar la atención adecuada a los pacientes con cáncer del ensayo. La práctica obligatoria de este CE en particular es solicitar al investigador que concurra a la reunión del CE para hacer una breve exposición, permitiendo así que los miembros del CE realicen preguntas. El Dr. Wong informa a los miembros del CE que no pudo identificar ningún oncólogo dispuesto a ser

coinvestigador, tras preguntar en varios hospitales. Después de que el Dr. Wong se retira de la reunión, los miembros del CE no logran llegar al consenso. El presidente del CE decide derivar el caso al comité de investigación de la universidad, para que pueda desarrollarse una política acerca de las calificaciones adecuadas de un investigador. El comité de investigación todavía está trabajando en este delicado asunto.

Nota: En algunos países, las medicinas alternativas y complementarias se consideran una parte importante y adecuada de la prestación de atención médica. Sin embargo, es posible que un profesional certificado en medicina complementaria no sea idóneo para actuar como investigador en un ensayo clínico cuando se estudian pacientes con enfermedades crónicas, dado que el tratamiento de referencia por lo general implica una combinación de la medicina occidental y tradicional.

Comentarios del caso 2 acerca de la idoneidad del investigador

"Hola, ¿Sr. Lindbergh? Mi nombre es Eva Karlquist, la secretaria del CE. El presidente del CE, el profesor Per Ekholm, me pidió que lo llame para informarle que hemos encontrado algunos problemas con su solicitud ante el CE y que vamos a tener que posponer la revisión del CE planificada para esta tarde. Puede llamar al profesor Ekholm mañana al 121212 para mayores detalles." "Hola, profesor Ekholm. Habla el Sr. Lindbergh, el investigador principal de un ensayo de una vacuna contra la gripe. Me pidieron que lo llamara por ese ensayo." "Sí, el problema que tenemos con ese ensayo es que el investigador principal no es un médico titulado, y tenemos algunas inquietudes dado que los participantes son niños pequeños y la vacuna puede inducir eventos adversos graves en los peores casos. Yo mismo he señalado esa inquietud. No me opongo a que usted siga siendo el investigador principal, pero insisto en que se nombre a uno de los dos coinvestigadores calificados en medicina líder del equipo clínico durante todo el transcurso del ensayo." "Ah. Claro, profesor Ekholm. Por supuesto, arreglaré eso y volveré a presentar mi solicitud ante el CE esta tarde." El Sr. Lindbergh está muy entusiasmado al dejar su solicitud revisada para el CE en el buzón de solicitudes de la oficina del CE local, pensando: *"Voy a ser el investigador principal. ¡Qué bueno! ¡Qué bueno!"*

Nota: Algunos países no permiten que el investigador principal de un ensayo clínico no sea un médico.

Comentarios del caso 3 acerca de la idoneidad del investigador

La solicitud de la Dra. Black ante el CE fue rechazada con el fundamento de que algunos miembros del CE consideraron que no sería ético realizar un seguimiento de los fumadores sin brindar ningún tipo de información acerca de los riesgos del tabaquismo. Con algunas modificaciones en el diseño, el CE aprueba la solicitud revisada. Los miembros del CE no cuestionaron la idoneidad de la Dra. Black como única investigadora dado que se trata de un ensayo de intervención de promoción de la salud contra el tabaquismo.

Conflictos de intereses: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos acerca de conflictos de intereses. ¿Puede identificar algún conflicto de intereses que pueda influenciar el resultado del ensayo? ¿Cómo se puede tratar la influencia del conflicto de intereses? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Conflictos de intereses: caso 1

El profesor Bjorn Hanson es una eminencia en investigación y jefe del departamento de cirugía de un gran hospital universitario de enseñanza. También es miembro de un equipo de investigación formado por otros cuatro médicos clínicos, y es dueño de la patente de un nuevo procedimiento de diagnóstico para la detección del cáncer de mama. Entre los otros miembros del equipo de investigación se encuentran el Dr. Smith, que es el segundo en jerarquía después del profesor Hanson; el Dr. Chan, que es adjunto del Dr. Smith; y el Dr. Brown, un médico nuevo, que se unió al departamento hace unos pocos meses. El profesor Hanson le ha ofrecido al Dr. Smith ser el investigador principal de un ensayo para el nuevo procedimiento de diagnóstico para detectar el efecto del tratamiento de cáncer de mama en un gran número de participantes femeninas. El Dr. Smith está muy feliz con la invitación del profesor Hanson para conducir el ensayo y cree que el Dr. Chan y el Dr. Brown podrían ganar más experiencia si también lo ayudaran como coinvestigadores del ensayo. Por lo tanto, el Dr. Smith presenta una solicitud ante el CE del hospital.

Conflictos de intereses: caso 2

Hace tres años, el Dr. James King ganó una modesta suma de dinero por una apuesta ganada con un caballo de carreras, y utilizó ese dinero para comprar algunas acciones en la empresa farmacéutica PCure. Recientemente, el Dr. King recibió un ofrecimiento de PCure en el que le pidieron que fuera el investigador principal global en un ensayo que la empresa desea realizar, en el que sería responsable de captar aproximadamente al 30% del total de participantes. Naturalmente, el Dr. King está muy entusiasmado, ya que se trata del primer ensayo clínico grande relacionado con la institución académica en la que trabaja. Tras aceptar el ofrecimiento, presenta una solicitud ante su CE y también completa un formulario de conflictos de intereses en el que declara que tres años antes había invertido US$100.000 en acciones en la empresa farmacéutica que patrocina el ensayo.

Conflictos de intereses: caso 3

El Dr. Raymond Ronaldo es un médico especialista de interconsulta en un gran hospital distrital y también es miembro de la junta de desarrollo de una gran empresa farmacéutica multinacional. Aunque el Dr. Ronaldo no recibe ningún beneficio financiero por sus tareas en la junta, hace varios años recibió de la empresa una beca de investigación de US$150.000. Ahora el Dr. Ronaldo ha recibido un ofrecimiento del director médico de la misma empresa farmacéutica en la que es miembro de la junta de desarrollo para ser el investigador principal de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de un nuevo fármaco inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. El Dr. Ronaldo presenta una solicitud ante el CE de la universidad junto a un formulario de conflictos de intereses del investigador.

Conflictos de intereses: caso 4

Tras dedicar 10 años al desarrollo de un dispositivo para la escoliosis, el Dr. Goran Bend finalmente podrá utilizarlo en sus pacientes. El dispositivo es novedoso porque su curvatura inicial prácticamente se enderezará tras un período de unos pocos meses una vez implantado en los pacientes. El proyecto tiene suficiente apoyo financiero de un fondo de investigación gubernamental, y la patente del dispositivo pertenece conjuntamente al Dr. Bend y a su universidad. El primer ensayo se realizará en cinco pacientes adolescentes con escoliosis, y el objetivo principal es observar la seguridad. El Dr. Bend será el investigador principal, y él mismo ha completado el protocolo. "*Éste es*

un día que quedará en el recuerdo", piensa el Dr. Bend cuando le pide a su secretaria que envíe la solicitud a su CE junto con un formulario de conflictos de intereses del investigador.

Comentarios del caso 1 acerca de conflictos de intereses

El profesor Hanson es propietario de la patente de un procedimiento de diagnóstico que será probado por el personal médico subalterno de su departamento. Los miembros del CE identificaron una posibilidad remota de que los datos o resultados del ensayo se vean afectados por el hecho de que la patente es propiedad del profesor Hanson. Uno de los miembros del CE explicó: "*Los miembros del personal subalterno de hecho dependen en gran medida del profesor Hanson ya que, como jefe del departamento, él toma las decisiones principales relacionadas con el trabajo, el ascenso y el salario de dicho personal. Los médicos subalternos pueden por lo tanto estar tentados de no informar cualquier problema con el procedimiento de diagnóstico. Hay un posible riesgo de que se alteren los datos del ensayo para que reflejen mejores resultados. Sugiero que el CE debe asegurarse de que la evaluación del procedimiento de diagnóstico se haga con enmascaramiento o sugerir que se la realice en otro departamento, o quizás en otro hospital*".

Nota: Un conflicto de intereses no necesariamente implica que el informe de un ensayo sea engañoso, pero puede llevar a la conclusión de que dicho informe no puede considerarse confiable.

Comentarios del caso 2 acerca de conflictos de intereses

El Dr. James King no sólo es un hombre con suerte en la pista de carreras de caballos; fuera de la pista, es también un investigador de ensayos clínicos muy solicitado. El Dr. King invirtió los US$ 100.000 ganados gracias al caballo marrón número 7 al que había apostado en PCure, una empresa farmacéutica con gran futuro. Ahora, tres años después, ha recibido un ofrecimiento para ser el investigador principal global para un ensayo de PCure. El presidente del CE preguntó a los miembros del CE: "*¿Existe la posibilidad del riesgo de que el Dr. James altere los datos para que el ensayo del fármaco sea un éxito y que, a la larga, el valor de sus acciones crezca? En mi opinión, es muy poco probable. No es probable que el valor de las acciones aumente debido a los resultados positivos de un sólo ensayo. Quizás el valor aumentará cuando el artículo en estudio sea aprobado para su distribución y comercialización, decisión que se basará en los resultados de muchos otros ensayos en los que el Dr. King no ha tenido la posibilidad de ejercer ninguna influencia*".

Nota: Una empresa internacional desarrolló un fármaco que se convirtió en el líder de ventas durante varios años. Los resultados iniciales de los ensayos clínicos se publicaron en 1985-1986, pero no fue hasta después de varios años y muchos ensayos adicionales que el fármaco recibió la aprobación para la comercialización en los EE. UU. y las acciones de la empresa aumentaron su valor.

Comentarios del caso 3 acerca de conflictos de intereses

El Dr. Raymond Ronaldo puede tener un conflicto de intereses ya que es miembro de una junta de de desarrollo de una gran empresa farmacéutica de la que hace algunos años recibió una beca de investigación bastante considerable de US$150.000. Ahora, esa situación no es inusual y puede que no se la considere un problema de conflicto de intereses siempre que el Dr. Ronaldo divulgue esa relación adecuadamente, por ejemplo, en presentaciones en conferencias científicas o cuando presente manuscritos para publicaciones científicas. Sin embargo, en este caso, el Dr. Ronaldo también será el investigador principal para un nuevo fármaco propiedad de la misma empresa, y el CE tiene que decidir su hay circunstancias cuestionables de conflictos de intereses que deban evitarse. El CE decide entrevistar al Dr. Ronaldo para averiguar más detalles acerca de si él espera apoyo financiero adicional de la empresa y cuál será su rol como investigador principal, es decir, si hay alguna posibilidad de riesgos de que los datos sean alterados o manipulados.

Nota: La tendencia actual es que ese tipo de información debe hacerse pública. En algunos países, es un requisito legal.

Comentarios del caso 4 acerca de conflictos de intereses

El Dr. Bend ha trabajado durante una década para desarrollar un dispositivo médico para la escoliosis propiedad de él y de su universidad. Al actuar como investigador principal en el primer ensayo clínico en cinco pacientes, el Dr. Bend puede sin duda enfrentar una difícil situación de conflicto de intereses. El Dr. Bend tiene un gran interés financiero en el dispositivo, y cualquier resultado negativo del ensayo puede por lo tanto ignorarse y no ser informado. El CE decide no permitirle ser el investigador principal, sugiriendo en cambio a un cirujano ortopédico "*neutral*".

Nota: La forma de mitigar los aparentes conflictos de intereses es evitarlos por completo cuando sea posible.

Seguro e indemnización en los ensayos clínicos: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos acerca del seguro e indemnización para ensayos clínicos. ¿Se necesita un seguro o indemnización para cubrir efectos secundarios o eventos adversos relacionados con el tratamiento? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Seguro e indemnización en los ensayos clínicos: caso 1

Una empresa biotecnológica local ha desarrollado un extracto altamente concentrado de los componentes esenciales del ginseng crudo. La empresa está convencida de que es beneficioso para los ancianos, ya que se sabe a través de evidencia anecdótica que el extracto tiene el efecto de *mejorar el bienestar de una persona*. Dado que es la primera vez que se utilizará en humanos una forma tan concentrada del ginseng, los patrocinadores han decidido que deberían probar una dosis moderada del extracto en un pequeño ensayo piloto con participantes geriátricos. El director de la empresa de biotecnología le pide al departamento de marketing que busque a un investigador adecuado dispuesto a ayudarlos a llevar a cabo el ensayo. La empresa contacta al Dr. Salemi Ansari, un médico que trabaja en un hospital local, interesado en realizar ensayos clínicos de terapias alternativas. El Dr. Ansari propone que la empresa biotecnológica realice un ensayo piloto de 3 meses en 20 participantes geriátricos sanos voluntarios de la comunidad local. El Dr. Ansari acepta ayudar a redactar el protocolo del ensayo, tras lo cual presenta una solicitud ante el CE de su hospital para realizar el ensayo.

Seguro en los ensayos clínicos: caso 2

El profesor Mori Koyama es un especialista en ortopedia en un reconocido hospital universitario. El profesor y sus colegas del departamento de cirugía ortopédica han desarrollado recientemente un nuevo cemento óseo biogénico inyectable. Cuando se lo inyecta en una cavidad de una vértebra espinal colapsada, el nuevo cemento se endurece y proporciona apoyo a la vértebra, y evita que ésta colapse aún más. También evita o reduce el dolor experimentado por los pacientes con dicha afección. Sólo existe un cemento similar disponible en la actualidad. Sin embargo, es menos biogénico que el cemento desarrollado por el profesor Koyama, y también tarda mucho más en endurecerse. El profesor Koyama ha realizado varios ensayos preclínicos del nuevo cemento en animales, con buenos resultados, y ahora desea probar el cemento en pacientes humanos. Por lo tanto, prepara todos los documentos necesarios, como el protocolo del ensayo y la documentación del consentimiento informado, y presenta la solicitud al CE de su hospital.

Seguro e indemnización en los ensayos clínicos: caso 3

El Dr. Bing Huang es un médico de interconsulta en el departamento de medicina. El departamento de marketing de una empresa farmacéutica internacional recientemente le ha ofrecido ser el investigador principal en un ensayo para evaluar la comparación sensorial y la preferencia de los pacientes entre tres corticoesteroides que están registrados en el país. El medicamento en ensayo se administrará por vía nasal a pacientes con rinitis alérgica estacional perenne. El Dr. Huang estudia el protocolo del ensayo y nota que los criterios de inclusión involucran a hombres y mujeres que no estén embarazadas ni amamantando, de por lo menos 18 años de edad con antecedentes de al menos dos años de rinitis alérgica (perenne o estacional). Cada paciente inscripto en el ensayo recibirá el artículo en estudio de manera aleatoria en una sola dosis, seguido de un período de pruebas de 15 minutos antes de que se le administre otro artículo en estudio. El medicamento en ensayo será probado por separado con otros dos medicamentos de comparación. Luego, se proporcionará a cada participante un cuestionario de preferencia, como criterio para la evaluación. El Dr. Huang considera que el ensayo es sencillo y, por lo tanto, con los documentos pertinentes necesarios, presenta una solicitud ante el CE de su hospital.

Seguro e indemnización en los ensayos clínicos: caso 4

La profesora Karen Gutter es una cirujana de alto rango en un hospital académico privado y experta en cirugía de transplante hepático. Ha podido desarrollar varios procedimientos quirúrgicos novedosos, especialmente entre donantes sanos de hígado. Como resultado, la tasa de complicaciones quirúrgicas entre los donantes ha bajado en más de un 70%. La profesora Gutter ahora apunta a mejorar aún más los procedimientos de transplante utilizando un nuevo instrumento quirúrgico pequeño que puede reducir la pérdida de sangre durante la cirugía. Ese ensayo piloto incluirá a cinco donantes de hígados para transplante, y la profesora Gutter será la cirujana e investigadora principal. Ya se ha completado la solicitud para el CE, y la profesora Gutter está convencida de que será aprobada en la próxima reunión del CE dentro de dos semanas.

Comentarios del caso 1 acerca del seguro en los ensayos clínicos

En este caso, el patrocinador de la industria planea probar un nuevo extracto concentrado de ginseng en 20 participantes geriátricos. El extracto de ginseng ha sido utilizado por décadas, incluso por siglos, como un tratamiento tradicional, especialmente en ancianos o en grupos de pacientes con una disminución en la calidad de vida. Entonces se podría argumentar que el ginseng es un extracto de hierbas documentado y seguro, ya que su perfil de seguridad se ha probado a través de su amplio uso. Los efectos secundarios documentados del ginseng incluyen nerviosismo, excitabilidad, disminución en la capacidad de concentración, disminución en los niveles de glucosa en sangre, un efecto similar al de los estrógenos y, en unos pocos casos informados, ataques de asma e incremento en el nivel de la tensión arterial. Sin embargo, el artículo de ginseng que se estudiará no es el mismo extracto de ginseng utilizado tradicionalmente, dado que ha sido refinado y su concentración es alta. El perfil de efectos secundarios de este nuevo extracto de ginseng todavía no ha sido definido en seres humanos, y por lo tanto se puede considerar que los riesgos son más que mínimos. De hecho, el CE solicita al patrocinador que proporcione tanto el acuerdo de indemnización como una copia de la póliza de seguro válida para el ensayo clínico.

Nota: El CE también solicita acceso a la información de seguridad preclínica y los detalles acerca de la fabricación del artículo en estudio. El CE considera que el riesgo es demasiado alto para participantes geriátricos y solicita un ensayo inicial en participantes jóvenes y sanos.

Comentarios del caso 2 acerca del seguro e indemnización en los ensayos clínicos

El profesor Koyama y sus colegas han desarrollado un nuevo cemento óseo biogénico inyectable que se espera evitará/reducirá el dolor experimentado por los pacientes con colapso de las vértebras espinales. La solicitud presentada ante el CE describe el ensayo del cemento en los participantes. Los miembros del CE determinan que los datos preclínicos y la descripción técnica del dispositivo de cemento óseo responden adecuadamente cualquier inquietud considerable acerca de la seguridad para la prueba del dispositivo por primera vez en seres humanos. Sin embargo, el ensayo propuesto implica más que riesgos mínimos. Dado que el ensayo es iniciado por el investigador y la universidad tendrá que asumir cualquier posible reclamo de indemnización, el CE solicita una copia de la póliza de seguro válida para el ensayo clínico coherente con las políticas institucionales en ese respecto.

Nota: El costo del seguro para ensayos clínicos de dispositivos médicos suele ser más alto que el costo para ensayos de fármacos. Es frecuente que los dispositivos médicos no estén cubiertos por la póliza institucional principal de seguro para ensayos clínicos.

Comentarios del caso 3 acerca del seguro e indemnización en los ensayos clínicos

El Dr. Huang ha presentado una solicitud ante el CE para un ensayo de tres corticoesteroides diferentes que ya están registrados en el país. Para que quede claro, cada uno de los tres corticoesteroides está rotulado para uso en pacientes con rinitis, pero no en combinación con los demás. El CE debate sobre el protocolo y determina que el ensayo implica más que un riesgo mínimo debido a la terapia de combinación. La razón principal por la que el CE solicita al patrocinador que asuma la responsabilidad por la indemnización y el seguro para el ensayo clínico es que las pólizas institucionales normales de planes de salud no cubren la atención de rutina si se la necesita como consecuencia de la participación en un ensayo.

Nota: Los asuntos de indemnización relacionados con ensayos clínicos tienen diferentes implicancias en países con atención médica pública eficaz y de bajo costo, en comparación con países que carecen de tal sistema de atención sanitaria.

Comentarios del caso 4 acerca del seguro e indemnización en los ensayos clínicos

La profesora Gutter es experta en cirugía de transplante hepático. Ha propuesto un nuevo procedimiento quirúrgico de transplante hepático para los donantes que puede disminuir la pérdida de sangre durante la cirugía. El ensayo piloto incluirá a cinco donantes de hígados para transplante. Dicho ensayo será de alto riesgo, ya que probará un procedimiento quirúrgico nuevo en participantes normales durante una intervención quirúrgica de transplante hepático parcial. La intervención quirúrgica es riesgosa de por sí y todavía no se ha demostrado que el nuevo procedimiento quirúrgico sea beneficioso y seguro. Algunas instituciones considerarían necesario contar con una póliza de seguro para ensayos de procedimientos quirúrgicos similares iniciados por un investigador, mientras que otras instituciones pueden no considerarlo así. La decisión del CE se fundamentará en las normas institucionales y gubernamentales locales, pero cualquier asunto acerca de indemnizaciones debe idealmente ser cubierto por la institución.

Nota: Cuando no existe una garantía de indemnización o póliza de seguro, se debe informar a los posibles participantes en el formulario de consentimiento informado por escrito acerca de las consecuencias de dicha situación. *"Esta institución no cuenta con disposiciones para ofrecer compensaciones financieras o absorber los costos de tratamientos médicos en caso de que se lesionara como resultado de su participación en este estudio".*

Documentos esenciales de los ensayos clínicos: ejemplos

Esta página incluye ejemplos acerca de los documentos esenciales en los ensayos clínicos. ¿Qué posición debe adoptar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Documentos esenciales en ensayos: caso 1

El Dr. Sarko Kwabean es médico subalterno en el hospital universitario más prestigioso de la capital. Ha recibido una propuesta de una gran empresa farmacéutica para ser investigador en un ensayo clínico multinacional sobre osteoporosis. El Dr. Kwabean ha aceptado el ofrecimiento y, este viernes, viajará a Johannesburgo, Sudáfrica, para una reunión de investigadores. Es la primera vez que visitará Sudáfrica, y está muy orgulloso. Habrá 23 personas en la reunión: cinco empleados del patrocinador, uno de un proveedor de servicios de laboratorio centralizado, un educador sobre BPC, once investigadores y cinco enfermeras de investigación. La reunión se extiende por dos días completos y la mayor parte de los temas tratados se relacionan con el protocolo, los criterios de diagnóstico, las BPC y los demás documentos esenciales del ensayo. El patrocinador, una empresa estadounidense, solicita que cada investigador firme un formulario de conflictos de intereses, dado que es un requisito de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. El Dr. Kwabean levanta la mano y pregunta: "*¿Por qué debemos firmar un formulario de conflictos de intereses? No somos ciudadanos estadounidenses, y estamos realizando el ensayo fuera de los EE. UU.*" Uno de los investigadores de mayor rango interrumpe abruptamente diciendo: "*Supongo que éste es su primer ensayo. Verá, el formulario de conflictos de intereses se considera un documento esencial para el ensayo, ya que debemos asegurarnos de que no tengamos conflictos que puedan distorsionar la información que recopilaremos durante el transcurso del ensayo. De hecho, nuestro CE institucional exige un formulario de conflictos de intereses firmado para iniciar el proceso de revisión por parte el CE".* El Dr. Kwabean firma el formulario de conflictos de intereses y solicita llevarse una copia para poder presentarla a su propio CE. Aunque ya ha presentado la solicitud ante el CE, también presentará el formulario de conflictos de intereses.

Comentarios del caso 1 acerca de los documentos esenciales en ensayos

La Junta de la Facultad de Medicina tiene su reunión mensual al día siguiente, después de que el Dr. Kwabean ha regresado de Johannesburgo, y es la primera reunión de la junta a la que él asiste. El Dr. Charles Msrah se acerca al Dr. Kwabean justo ante de la reunión de la junta y lo felicita por haber sido invitado como investigador en el ensayo de osteoporosis multinacional, diciendo: "*Como sabe, fui designado como el nuevo presidente del CE. El primer proyecto que he estudiado es su solicitud para el ensayo para el CE. Todo parece estar en orden con la solicitud, pero ¿por qué incluyó un formulario firmado de la FDA de los EE. UU. sobre conflictos de intereses? No es un requisito de nuestra autoridad regulatoria ni de nuestra institución. Supongo que se trató simplemente de un error de su parte. Si lo desea, puedo devolverle el formulario firmado mañana".* El Dr. Kwabean se muestra sorprendido y dice: "*Ah, gracias*". Pero reflexiona silenciosamente: ¿Significa que hay distintos requisitos en los diferentes países? Qué extraño.

Nota: Algunos documentos de los ensayos clínicos se consideran esenciales en algunos países, pero no en otros.

Registro de ensayos clínicos: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos acerca del registro de ensayos clínicos. ¿Qué posición debe adoptar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Registro de ensayos clínicos: caso 1

El profesor Bernard Registrar está planificando un ensayo multicéntrico iniciado por el investigador sobre diabetes, con 17 centros en ochos países distribuidos en tres continentes. Se han completado los acuerdos y presupuestos para cada centro. La prioridad actual es completar el formulario de solicitud para el CE para cada centro: 17 formularios de solicitud diferentes que deben completarse en total, cada uno de los cuales requiere cuatro días completos de trabajo de uno de sus empleados. El profesor Registrar reflexiona: "*¡Son sesenta y ocho días completos de trabajo! ¿Por qué no pueden todos los CE utilizar el mismo formulario de solicitud? Se necesita una mayor normalización*". Uno de los miembros de su personal entra a la oficina, indicándole que uno de los formularios de solicitud para el CE hace referencia específica al registro del ensayo clínico. Ese CE exige la inscripción del ensayo en el registro de ensayos local antes de la revisión del CE para que dicho comité pueda evaluar y aprobar la información registrada. El fundamento de dicho pedido es que "*los posibles participantes de estudios pueden utilizar el registro de ensayos para identificar posibles ensayos abiertos para su participación*". El profesor Registrar cierra los ojos y se queja: "*¡Basta!*"

Registro de ensayos clínicos: caso 2

El Dr. Steven Swan es el presidente interino del CE por una semana. Está en su oficina del hospital universitario leyendo las solicitudes para la próxima reunión de revisión del CE. Se siente satisfecho ya que es la primera vez que se le ha pedido que presida el CE. Svennis Ericsson, secretario del CE, transfiere una llamada al Dr. Swan. *"Hola, soy la Dra. Paula Editora de la revista Journal of Scientific Insight. Hemos recibido un manuscrito de la Dra. Lisa Sting de su universidad. El manuscrito nos resultó muy interesante, y hemos decidido proceder enviándolo a tres revisores externos. La Dra. Sting ha publicado su ensayo en su registro local de ensayos y ha proporcionado los detalles de la solicitud aprobada por el CE. Todo parece estar bien, pero nos gustaría confirmar que el número de identificación de la solicitud ante el CE y la fecha de aprobación indicados en el registro de ensayos coincidan con los registros de su CE. Dr. Swan, ¿por favor, puede llamarme al 123459 una vez que haya revisado los detalles? Gracias por su ayuda".*

Comentarios del caso 1 acerca del registro de ensayos clínicos

El profesor Registrar está consternado porque uno de los CE de su ensayo clínico multinacional exige que el ensayo se inscriba en el registro local antes de la revisión del CE, para que el CE pueda evaluar y aprobar la información registrada. Nunca antes ha oído un pedido como ése, así que decide llamar a la presidenta del CE local, la Dra. Anne Straight, para debatir el asunto, y le explica el extraño requisito del CE. La Dra. Straight responde: "*Bueno, no puedo darle una respuesta directa ya que nunca antes he oído un requisito como ése. De hecho, nunca ni siquiera he pensado en eso. Nuestros procedimientos escritos establecen que cualquier texto usado en avisos publicitarios para la captación de participantes debe ser revisado y aprobado por el CE. Entonces, ¿el registro de ensayos es una publicidad? Supongo que eso es algo que debe decidir cada CE. Sin embargo, sabemos que los posibles participantes en ensayos buscan los ensayos cada vez con más frecuencia en los registros públicos. La pregunta que ha formulado, de hecho, tiene mucho que ver con la ética, ya que el texto que se proporciona en línea casi siempre está sólo escrito en inglés y no traducido al idioma local, por ejemplo, español. Lo lamento, pero no puedo darle una respuesta directa. Espero poder brindarle más información cuando vuelva de una reunión acerca de la ética en la investigación que se realizará en Barcelona a fin de la semana que viene. Bueno, al menos puedo decirle lo siguiente: es necesario que cumpla con los requisitos del CE al que consulta. Profesor Registrar, me volveré a contactar con usted la semana que viene".*

Nota: Este caso plantea un posible asunto ético nuevo en relación con el registro de ensayos clínicos. ¿La información publicada en registros de ensayos es sólo un requisito regulatorio o de políticas de publicación, o funciona también como una publicidad para la captación de participantes para el ensayo?

Comentarios del caso 2 acerca del registro de ensayos clínicos

El Dr. Swan, presidente interino del CE, ha sido contactado por la Dra. Paula Editora de la revista *Journal of Scientific Insight.* La Dra. Editora desea confirmar que el número de identificación y la fecha de aprobación de una solicitud ante el CE publicados en un registro coincidan con los archivos del CE. El motivo es que dicha revista está evaluando un manuscrito basado en los resultados de ese ensayo. El Dr. Swan llama al secretario del CE, Svennis, y le solicita su ayuda en el asunto. El Dr. Swan especula: *"¿Qué debería hacer si pareciera que el ensayo no fue aprobado por nuestro CE o que la fecha o el número de identificación de la solicitud ante el CE son incorrectos? En ese caso, debo esperar hasta que vuelva el presidente titular del CE la semana que viene".* Svennis vuelve a llamar para confirmar que los detalles del ensayo registrado coincidan con los archivos del CE. Unos pocos minutos después, la Dra. Editora recibe una llamada del Dr. Swan.

Nota: La información de los registros de ensayos clínicos puede utilizarse para confirmar importantes detalles de un ensayo, como se muestra en este caso. Pero el caso también genera inquietudes. ¿La identidad de la persona que solicita la información es confiable? ¿Qué tipo de información puede proporcionar un CE a un tercero sin infringir su obligación de confidencialidad para con el investigador?

Difusión de los resultados de los ensayos: ejemplos

Esta página incluye un caso acerca de la divulgación de los resultados de los ensayos. ¿Qué posición debe adoptar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Difusión de los resultados de los ensayos: caso 1

El Dr. Hans Beck se sube al pequeño ómnibus público verde que lo llevará a su trabajo en el hospital geriátrico regional. Saluda con la cabeza a una persona a la que reconoce vagamente sentada en la primera fila, pero le cuesta recordar el nombre. Se sienta y comienza a leer el periódico reciente de la asociación médica. Ah, hay un aviso para un puesto de especialista geriátrico de interconsulta en el Land Hospital. Debo postularme, piensa. Siente que le tocan el hombro, levanta la cabeza y mira los ojos color índigo de la señorita que había visto en la parte delantera del ómnibus. *"Hola, Dr. Beck. Qué tiempo terrible estamos teniendo, y pronostican que va a continuar hasta el fin de semana. Ya nos conocemos. Soy Gretel Graf, la secretaria del CE del hospital. Sólo quisiera recordarle que tiene pendiente un informe final del ensayo clínico sobre Alzheimer que completó hace más de un año. Le he enviado tres recordatorios. ¿Sería posible tener ese informe pronto, por favor? Verá, Dr. Beck, estamos esperando una auditoría interna del CE para el mes que viene, y no sería muy bueno que la auditoría identifique el informe pendiente".* El Dr. Beck está un poco sorprendido y molesto por que la señorita se le haya acercado en el ómnibus, donde tanta gente puede escuchar la conversación. Le responde seriamente: *"El ensayo no fue exitoso, por lo que no hay nada que informar, y realmente tengo asuntos mucho más importantes que atender en lugar de escribir informes que no tienen absolutamente ningún valor para nadie".* El ómnibus se detiene en el hospital y el Dr. Beck baja rápidamente hacia el lluvioso y ventoso sendero.

Comentarios del caso 1 acerca de la difusión de los resultados de los ensayos

El Dr. Beck llega a su oficina y el teléfono ya está sonando. El es el presidente del CE, y no está contento. *"Por favor, sea tan amable de entregarnos el informe final de su ensayo sobre Alzheimer a más tardar a las 6 p.m. de hoy. ¿De verdad necesito informarle que el hospital tiene normas estrictas para la divulgación de los resultados de los ensayos? Los resultados deben informarse al CE a más tardar 6 meses después de la finalización del ensayo, utilizando un formulario específico del CE como se informa en la Intranet del CE. Hay tres motivos para ese requisito, y no dependen de si el ensayo fue exitoso. Nuestra institución cree profundamente que los participantes deben tener el derecho de conocer el resultado del ensayo, la comunidad local debe saber acerca del tipo de investigación que se lleva a cabo en su hospital, y la comunidad de investigación internacional debe ser notificada acerca de los resultados de los ensayos, tanto positivos como negativos. Su informe se publicará en el sitio Web de nuestro registro de ensayos clínicos. Se le ha informado acerca de nuestras políticas internas, y además usted ha firmado un contrato en el que afirmaba que las cumpliría. Por favor, recuérdelo, a las seis de la tarde".*

Nota: Algunas instituciones tienen reglas estrictas para la divulgación de los resultados de los ensayos, mientras que otras tienen reglas menos exigentes. Este CE, de hecho, decide evaluar el informe pendiente para decidir si hubo una falta de cumplimiento por parte del investigador.

Leyes locales y normas institucionales: ejemplos

Esta página incluye un ejemplo acerca de las leyes locales y las normas institucionales. ¿Qué posición debe adoptar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Leyes locales y normas institucionales: caso 1

La profesora Bernadette Bardot ha trabajado como dermatóloga en un hospital de Nueva Zelanda por ocho años tras dejar su pueblo natal de Niza, Francia. Sonríe al pensar: Si no tomas una decisión, no sucederá nada. Me gusta este país, pero estoy segura de que algún día volveré a casa. La profesora Bardot ha desarrollado un producto que puede prevenir la propagación del cáncer de piel, es decir, el melanoma. El producto será inyectado subcutáneamente alrededor de la zona en la que se supone que se ha propagado el melanoma, justo antes de la realización de la cirugía de extirpación del tumor. El artículo en estudio ha funcionado extremadamente bien tanto en ratas como en conejos. El melanoma es muy común en Francia en comparación con muchos otros países, por lo que la Dra. Bardot cree que es una oportunidad para colaborar con su anterior hospital en Francia. Llama a su antiguo mentor, el profesor Jack Lamarck, en Niza para ver si él conoce algún dermatólogo en su hospital que pueda estar interesado en participar en el ensayo sobre el melanoma que está planificando. El profesor Lamarck escucha durante un minuto antes de responder: *"Bueno, me alegro de tener novedades de usted después de tanto tiempo. ¿Cómo es la vida en el hemisferio sur?"* La profesora Bardot responde: "*Buena, casi demasiado buena, gracias. Actualmente estoy planificando un ensayo clínico sobre el melanoma y quiero encontrar un investigador en Francia, preferentemente en Niza, con quien colaborar. ¿Se le ocurre algún posible candidato?"* Hay un momento de silencio antes de que el profesor Lamarck suspire y diga: *"Oh, Bernadette, ha estado lejos de Europa por muchos años. Probablemente no esté al tanto de la Directiva europea de 2004 acerca de los ensayos clínicos. Hoy, los ensayos iniciados por investigadores realizados en Europa deben seguir las mismas normas estrictas que los ensayos patrocinados por la industria respecto de las solicitudes, el monitoreo, la capacitación en BPC, el seguro para ensayos clínicos, la notificación de efectos adversos, etc. Se ha hecho complicado realizar ensayos, especialmente por motivos de financiamiento. Sólo quiero ponerla al tanto de los requisitos locales en Francia y la Unión Europea, pero de todos modos puedo contactarla con el presidente del CE local para una consulta".*

Comentarios del caso 1 acerca de las leyes locales y normas institucionales

La profesora Bardot ha estado ausente de Francia por ochos años y no está al tanto de las nuevas normas para ensayos clínicos implementadas en Europa –Directiva 2001/20 de la UE– en 2004. Tiene la oportunidad de conversar acerca de las normas y requisitos con el presidente del CE de un hospital de Niza. Tras escuchar al presidente, la profesora Bardot decide proceder con el ensayo como lo había planificado, ya que puede asegurar una beca para el ensayo de parte de un donante privado. Confía en que podrá realizar el ensayo en Francia y actualmente está trabajando en la solicitud para el CE, junto a su nuevo colaborador en Niza.

Nota: Cada jurisdicción tiene sus propias leyes y normas por las que se rige que deben seguirse al presentar solicitudes para la realización de un ensayo clínico ante las autoridades regulatorias y/o el CE local.

Revisión proporcional del CE: rápida/completa. Ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos acerca de las revisiones rápida y completa del CE. ¿Es suficiente una revisión rápida o se debe realizar una revisión completa? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Revisión proporcional del CE: rápida/completa. Caso 1

Los lunes siempre son atareados para el Dr. Sam Carter, y tiene muchos pacientes para ver en la clínica hoy. Para empeorar las cosas, sabe que la sesión será larga y difícil, especialmente dado que el aire acondicionado no funciona adecuadamente. Sin pensar más en lo que le espera para el resto del día, el Dr. Carter comienza a revisar la pila de documentos que su secretaria acaba de colocar en el escritorio de su oficina. Mientras lee cada documento de a uno por vez, su atención de repente recae sobre un gran grupo de papeles de una empresa farmacéutica para la que actualmente está realizando un ensayo clínico. Los papeles contienen dos informes, de los cuales ambos parecen relacionarse con el ensayo para el que fue investigador. Mientras los lee detenidamente, se da cuenta de que contienen información acerca de algunos eventos adversos en pacientes inscriptos en el ensayo: el mismo ensayo para el que actualmente está captando pacientes. El primero era acerca de una paciente de sexo femenino que tomó los medicamentos del ensayo y murió como consecuencia de un accidente automovilístico en el que ella iba manejando. El Dr. Carter se limpia la frente lentamente y continúa leyendo el segundo informe, que hace referencia a otros dos pacientes inscriptos en el ensayo: un hombre de 41 años de edad que se suicidó, y una mujer de 27 años con diabetes mellitus de tipo 2 de larga duración, que también murió repentinamente. Los informes continúan diciendo que todos habían sido inscriptos en un ensayo realizado bajo el mismo protocolo, salvo que se lo realizó en un centro de investigación europeo. Mientras continúa leyendo, el Dr. Carter de pronto lanza un breve suspiro de alivio cuando lee una declaración del director médico de la empresa farmacéutica, en la que dice que el investigador del centro europeo llegó a la conclusión de que no hubo ninguna relación entre las muertes y los medicamentos del ensayo. El Dr. Carter mira rápidamente su reloj, y mientras sale de su oficina, llama a su secretaria: "*Por favor, prepare los informes para presentar ante el CE para que los firme*". Tras ello, sale caminando enérgicamente hacia su clínica.

Revisión proporcional del CE: rápida/completa. Caso 2

El Dr. Steven Groth, investigador en un ensayo abierto multicéntrico de dos años de un artículo en estudio para el tratamiento de la hepatitis B crónica, debe captar diez participantes para el ensayo. Se necesitaría que cada paciente visitara su clínica hospitalaria un total de 20 veces durante el primer año. El Dr. Groth ha presentado la solicitud inicial para la realización del ensayo ante el CE del hospital en el que trabaja, y recibió la aprobación para llevarlo a cabo. Seis meses después de captar al primer paciente, el Dr. Groth recibe una llamada telefónica del director médico del patrocinador, quien le dice que el patrocinador desea realizar una enmienda al protocolo del ensayo. El director médico explica que la enmienda es menor, ya que implica aumentar el número de visitas a la clínica hospitalaria de 20 a 26. El Dr. Groth presenta el protocolo enmendado a su CE.

Revisión proporcional del CE: rápida/completa. Caso 3

El Dr. Lars Strong, cirujano cardiotorácico, ha vuelto recientemente de los EE. UU. tras asistir a un simposio acerca de las nuevas formas de tratamiento para los pacientes con placa arteriosclerótica de las arterias carótidas. Mientras estaba allí, el Dr. Strong se encontró con el Dr. Bush, un buen amigo al que conoció cuando estaban juntos en la universidad de medicina. El Dr. Bush le dijo al Dr. Strong que actualmente estaba trabajando en un emocionante proyecto de investigación en Academia University, relacionado con un nuevo procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la placa

arteriosclerótica, y que estaba buscando más investigadores dispuestos a colaborar con él en el ensayo. El Dr. Strong se sintió privilegiado por el hecho de que el Dr. Bush lo hubiera considerado adecuado para ayudar en su investigación y aceptó colaborar. Antes de dejar el simposio, el Dr. Bush le mencionó al Dr. Strong que ya había presentado el protocolo del ensayo ante su propio CE en Academia University, y luego le dijo que habían aprobado su ensayo sin ningún problema importante. El Dr. Strong sólo debía notificar eso al CE local, y el CE "*pondría el sello sin cuestionamientos*" o aprobaría su solicitud, porque ya había sido aprobada por Academia University.

Comentarios del caso 1 acerca de la revisión proporcional del CE: rápida o completa

Este ejemplo trata acerca de la notificación de eventos adversos serios en ensayos clínicos. El Dr. Sam Carter estuvo relacionado con un ensayo clínico internacional patrocinado por la industria, y todo evento adverso serio que sucede en cualquiera de los centros de estudio debe informarse a cada uno de los investigadores relacionados con el ensayo. En este caso, el informe vino de la empresa patrocinante, que es la forma habitual de divulgar la información, e incluyó dos eventos adversos serios: dos casos de muerte. Sin embargo, el director médico del patrocinador declaró que el investigador del centro europeo relacionado con los dos eventos no consideraba que las dos muertes estuvieran relacionadas con los medicamentos del ensayo. Por lo tanto, aparentemente no había motivo para considerar que los participantes para el ensayo captados y gestionados por el Dr. Carter estuvieran expuestos a mayores riesgos a partir del conocimiento de las dos muertes. El Dr. Carter realiza la acción adecuada: presentar los informes de las dos muertes al CE para asegurar una revisión independiente y obtener una opinión de los eventos. El presidente del CE decide realizar una revisión rápida.

Nota: Los informes de eventos adversos serios presentados a los CE son numerosos en los ensayos multinacionales a gran escala: en ocasiones se presentan un total de 10,000 informes por año para 100 ensayos patrocinados por la industria. El presidente del CE en este caso revisa todos los informes de eventos adversos entrantes, pero sólo procurará que se realice una revisión completa por parte del CE para los eventos adversos relacionados con el tratamiento, no para los que no se relacionan con él.

Comentarios del caso 2 acerca de la revisión proporcional del CE: rápida o completa

El Dr. Groth ha sido informado por el patrocinador de un ensayo de un fármaco que se ha decidido enmendar el protocolo. La enmienda significa que cada participante del ensayo debe visitar el hospital 26 veces, en lugar de 20 veces como lo establecía el protocolo original. Toda enmienda al protocolo debe ser revisada por el CE local, y el cambio sólo puede adoptarse después de que el CE otorgue su aprobación para el cambio por escrito. Es por eso que el Dr. Groth presentó el protocolo enmendado a su CE. El presidente del CE cree que el aumento en el número de visitas para el ensayo puede aumentar el nivel de riesgo para los participantes, debido al aumento en el número de procedimientos clínicos, por lo que decide que se debe realizar una revisión completa del CE. Algunos participantes también pueden considerar que el aumento en el número de visitas les haría imposible seguir participando en el ensayo. El CE debe aprobar un formulario de consentimiento informado revisado, que luego debe ser firmado por cada uno de los participantes en el ensayo.

Nota: Ésta es una situación muy común: una enmienda al protocolo. Es necesaria una revisión completa del CE si el cambio puede aumentar el riesgo para los participantes. Los formularios de consentimiento informado muchas veces necesitan enmiendas y deben ser firmados por cada participante del ensayo, antes de que se pueda proceder con las enmiendas.

Comentarios del caso 3 acerca de la revisión proporcional del CE: rápida o completa

El Dr. Strong fue invitado por un viejo amigo a participar en un ensayo clínico de un procedimiento quirúrgico iniciado por el investigador. Su amigo menciona que el protocolo fue aprobado por el CE de Academia University, lo que lleva al Dr. Strong a pensar que su propio CE "*pondrá el sello sin cuestionamientos*" o acelerará la aprobación de su solicitud ante el CE dado que ya ha recibido la aprobación de la universidad de su amigo. Sin embargo, el presidente del CE local no está de acuerdo con que se realice una revisión rápida, ya que no hay ningún acuerdo formal entre Academia University y su propia institución respecto de la aceptación mutua de las solicitudes para el CE aprobadas. La práctica médica, la experiencia del investigador, la población de pacientes y otros factores pueden diferir considerablemente entre las dos instituciones. Por lo tanto, se considera que es adecuado realizar una revisión completa del protocolo para asegurar que el ensayo sea sólido desde el punto de vista ético en la segunda institución.

Nota: Éste no es una situación muy común de solicitud ante el CE. Sin embargo, es importante destacar que el CE local debe realizar una revisión completa en los estudios de intervención en seres humanos y aceptar las decisiones de otros CE sólo cuando hay un acuerdo formal por escrito para hacerlo. Algunos ejemplos son los CE centralizados que atienden a varias instituciones o el reconocimiento mutuo de las decisiones de los CE de dos instituciones determinadas.

Revisión continua: ejemplos

Esta página incluye un ejemplo acerca de la revisión continua. ¿Qué medidas debe tomar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Revisión continua: caso 1

Hace dos años, la Dra. Stella Simpson inició un ensayo monocéntrico, aleatorizado y ciego sobre el cáncer de pulmón para estudiar el efecto de la combinación de dos fármacos contra el cáncer registrados recientemente. Ha trabajado día y noche en ese ensayo. Para su satisfacción, ha podido captar a 76 participantes al ensayo de los 120 previstos, con otros 18 meses restantes. Tras su ronda matutina en la guardia, la Dra. Simpson toma un desayuno rápido en la cafetería del hospital y comienza a leer uno de las publicaciones científicas sobre oncología en las que está suscripta. De pronto la Dra. Simpson comienza a toser, mientras su rostro se torna pálido. El ensayo clínico del artículo que está leyendo es aparentemente idéntico a su ensayo en curso. Sin embargo, los investigadores pudieron demostrar que la terapia de combinación es ligeramente más eficaz que el tratamiento de referencia, con una respuesta del 55% de los pacientes a la terapia de combinación. La Dra. Simpson nota que el primer autor mencionado en la publicación es uno de sus antiguos médicos residentes de la guardia, que se fue dos años antes a un gran centro nacional de cáncer en Europa. *"¿Qué puedo hacer?"*, se pregunta. *"Y tengo que completar mi informe anual de revisión continua del progreso del ensayo para el CE hoy. ¿El CE detendrá mi ensayo actual si les informo acerca de los resultados del ensayo Europeo?"*

Comentarios del caso 1 acerca de la revisión continua

La Dra. Simpson ha vivido el peor día de su vida. Uno de sus antiguos médicos pasantes ha copiado el protocolo de su ensayo y publicado los resultados en una reconocida publicación internacional sobre el cáncer. La Dra. Simpson reflexiona y luego se recuerda a sí misma que el protocolo robado no es, en realidad, el protocolo final; ella enmendó las metodologías genómica y proteinómica en el protocolo después de que el *"bandido"* partiera hacia Europa. La Dra. Simpson escribe en su informe de revisión continua para el CE: *"Para mi gran satisfacción, he identificado una publicación reciente basada en diseño de estudio casi idéntico al nuestro. Ese ensayo mostró algunos beneficios de la terapia de combinación en comparación con el tratamiento de referencia, con una respuesta al tratamiento en el 55% de los pacientes. Eso significa que lo más probable es que mis pacientes se beneficien por su participación en nuestro ensayo. Además, nuestro ensayo es único y se diferencia del ensayo publicado en que nosotros tenemos acceso a importantes biomarcadores, lo que nos permite identificar las características de los pacientes que responden o no al tratamiento."* El presidente del CE escribe en su carta de respuesta que el ensayo debe continuar, ya que es claramente beneficioso para los pacientes y el protocolo tiene un valor científico incluso mayor al anticipado originalmente. El presidente también reflexiona acerca de la excelente tasa de captación de pacientes.

Nota: Los conocimientos emergentes acerca un medicamento en estudio pueden provocar una reevaluación del valor de un ensayo clínico. Los nuevos resultados publicados de otros ensayos similares pueden tener un efecto tanto positivo como negativo. El informe de revisión continua del CE es uno de los puntos de reevaluación periódicos.

Aceptabilidad del ensayo: ejemplos

Las siguientes páginas incluyen ejemplos centrados en la aceptabilidad de los ensayos clínicos, como el diseño de los ensayos o su valor científico. ¿Hay problemas con el diseño del ensayo en cada caso? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Aceptabilidad del ensayo: caso 1

La Dra. Susana Soares es una médica de interconsulta especialista en endocrinología un concurrido hospital distrital, y ha estado trabajando en ese puesto por más de 5 años. Recientemente, la Dra. Soares recibió una invitación para ser investigadora una para gran empresa farmacéutica, y se le pidió que lleve a cabo un ensayo de fase III de un nuevo agente contra la diabetes en pacientes con diabetes de tipo 2 (no insulino-dependientes). Le solicita al patrocinador del ensayo que le envíe el protocolo y el folleto del investigador de los fármacos para que poder revisar el ensayo antes de tomar una decisión. Al día siguiente, llegan los documentos del ensayo. Del protocolo, la Dra. Soares nota que el ensayo es un ensayo de fase III aleatorizado y doble ciego, que compara agente oral contra la diabetes recientemente registrado con otro tratamiento que ya está disponible en el mercado. Además, nota que se trata de un ensayo multicéntrico y global, que captará a 100 pacientes en total, de los cuales ella deberá captar a 10. Aún más importante, nota que los pacientes que se inscriben en el ensayo deben primero someterse a un período de lavado de 2 semanas que consiste en un régimen de dieta y ejercicio, tras el cual serán asignados aleatoriamente al medicamento del ensayo o el medicamento de control. La Dra. Soares cree que el ensayo es bastante simple y contacta nuevamente al patrocinador para confirmar que ella lo llevará a cabo. Al mismo tiempo, le pide al patrocinador que le envíe el resto de los documentos relacionados con el ensayo, como la documentación de consentimiento informado. Tras recibir toda la documentación pedida, la Dra. Soares presenta su solicitud ante el CE del hospital en el que trabaja.

Aceptabilidad del ensayo: caso 2

El Dr. Jose Hernández, un médico especialista de interconsulta, trabaja en un gran hospital distrital. Recibe una visita de Silvia Calusi, representante de una gran empresa farmacéutica internacional, tras haber hablado acerca de un ensayo con ella unos días antes por teléfono. Cuando Silvia llega a la oficina del Dr. Hernández, lo saluda: *"Hola. Tengo el protocolo y los documentos para el estudio de neumonía sobre el que quería hablar. ¿Le molestaría firmar el acuerdo de confidencialidad antes de que pasemos a los detalles del estudio?"* Le alcanza una pluma al Dr. Hernández y él firma rápidamente el formulario, tras lo cual Silvia revisa brevemente el protocolo con él. El Dr. Hernández nota que se trata de un ensayo controlado aleatorizado, que compara un antibiótico convencional para el tratamiento de la neumonía con un tratamiento nuevo. Antes de asignar los tratamientos aleatoriamente a los participantes, habrá un período corto de prueba en el que los participantes no recibirán ningún medicamento durante los primeros dos días, para que se puedan realizar pruebas microbiológicas para establecer el diagnóstico. Luego, cada participante será asignado al azar ya sea al medicamento convencional o al nuevo medicamento en ensayo. Tras revisar el resto del protocolo con el Dr. Hernández, Silvia le pide que lea el folleto del investigador y otros documentos y que luego la contacte para confirmar su intención de ser investigador. El Dr. Hernández procede a leer el protocolo y los demás documentos, notifica a Silvia y luego decide presentar una solicitud ante el CE de su hospital.

Aceptabilidad del ensayo: caso 3

ACME actualmente fabrica y comercializa un fármaco aprobado por las autoridades regulatorias en los EE. UU. para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna. Aunque el fármaco es muy seguro, un efecto secundario interesante y frecuente, aunque

no perjudicial, del fármaco es que estimula el crecimiento del cabello. La empresa farmacéutica del fármaco ha llegado ahora a una etapa del proceso de desarrollo en la que desea realizar un ensayo abierto multicéntrico de fase IIIb de un artículo en estudio para la nueva indicación. ACME contacta a la Dra. Daniela Massironi, especialista de interconsulta en dermatología en un hospital universitario, para ver si le interesaría ser la investigadora para el ensayo. La Dra. Massironi revisa el protocolo del ensayo y examina la información acerca de su toxicidad y sus efectos secundarios observados, como también información de otros estudios realizados para el nuevo medicamento. La Dra. Massironi acepta ser investigadora para el patrocinador y a continuación presenta una solicitud ante el CE del hospital en el que trabaja.

Aceptabilidad del ensayo: caso 4

Una empresa farmacéutica de Japón comercializa un fármaco aprobado para el tratamiento de la hipertensión. El fármaco actualmente está disponible para su uso por médicos en Japón, pero con una dosis de la mitad del nivel terapéutico que normalmente se receta en otros países. Hasta la fecha, no se han informado eventos adversos serios relacionados con el uso del fármaco para la hipertensión. La empresa farmacéutica ahora desea comercializar ese mismo fármaco, también para el tratamiento de la hipertensión, según las prácticas internacionales, pero con una dosis del doble de la aprobada en Japón. Debido a que las autoridades regulatorias de Japón prohíben la realización de ensayos clínicos del fármaco con el doble de la dosis terapéutica, la empresa farmacéutica quisiera organizar la realización del ensayo en otro país en el que dichos estudios estén permitidos. La empresa se ha contactado con un médico clínico de una institución médica universitaria de Sudáfrica que está dispuesto a ser el investigador de un ensayo internacional multicéntrico que examinará la eficacia y seguridad de la dosis más alta del fármaco contra la hipertensión en una población de 300 pacientes. El investigador con el que han decidido colaborar es el Dr. Victor Stone, quien, tras revisar el protocolo y otros documentos del ensayo, decide presentar una solicitud ante el CE.

Comentarios del caso 1 acerca de la aceptabilidad del ensayo

Este ejemplo trata un ensayo de fase III de un fármaco para la diabetes, con la Dra. Susana Soares, una médica de interconsulta especialista en endocrinología, como investigadora. Durante la reunión de revisión del CE, todos los miembros manifiestan su preocupación por el hecho de que los pacientes inscriptos en el ensayo deban someterse a un *"período de lavado"* de 2 semanas que consiste en un régimen de dieta y ejercicio, sin ningún tratamiento con fármacos para la diabetes. Los miembros del CE solicitan una aclaración en profundidad de parte de los investigadores acerca de cómo el período de lavado puede afectar a los pacientes y al estado de su diabetes.

Nota: Siempre que haya un *"período de lavado"* en el diseño de un ensayo clínico, los miembros del CE deben estar alertas y considerar los riesgos relacionados con el hecho de no proporcionar ningún tratamiento a los participantes. Los ensayos de ciertas enfermedades que requiere medicación continua –como el asma grave– no deben usar diseños con *"períodos de lavado"*.

Comentarios del caso 2 acerca de la aceptabilidad del ensayo

El Dr. Jose Hernández se embarcará en un ensayo clínico sobre la neumonía patrocinado por la industria, y so solicitud ha llegado al CE local. El ensayo es aleatorizado y controlado, y compara un antibiótico convencional para el tratamiento de la neumonía con un nuevo tratamiento. Durante la reunión de revisión del CE, un miembro nota que habría un *"período de prueba"* durante los primeros dos días antes que se asigne a los participantes a uno de las dos ramas de tratamiento. El mismo miembro del CE señaló que la práctica médica habitual local es iniciar el tratamiento con fármacos para la neumonía al momento del diagnóstico y que no se consideraría ético esperar dos días para iniciar el tratamiento. Por ese motivo, el protocolo no fue aceptado por el CE.

Nota: Un *"período de prueba"* es un período previo al inicia de un ensayo durante el cual no se administra ningún tratamiento. Normalmente sirve para seleccionar los participantes que no son elegibles o no cumplen con los requisitos. El tratamiento de referencia de la neumonía varía entre las distintas instituciones de atención médica, por lo que el diseño del ensayo podría haber sido aceptable en otros contextos.

Comentarios del caso 3 acerca de la aceptabilidad del ensayo

Se ha demostrado que un fármaco eficaz en el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna tiene un efecto secundario interesante. Aparentemente estimula el crecimiento del cabello. La Dra. Daniela Massironi, especialista de interconsulta en dermatología, ha aceptado ser la investigadora para un ensayo abierto de fase IIIb del fármaco para la nueva indicación, y ha presentado una solicitud ante el CE institucional. La revisión del CE se centró principalmente en el diseño abierto y se decidió oportunamente que se debería adoptar un mejor diseño para el ensayo, como el de un ensayo aleatorizado y ciego. Por lo tanto, el CE solicitó un protocolo revisado.

Nota: Un ensayo abierto es un tipo de ensayo clínico en el que tanto los investigadores como los pacientes saben qué tratamiento se está administrando. En algunos casos puede ser inevitable recurrir a un ensayo abierto, pero en la mayoría es posible adoptar un diseño con enmascaramiento, como en este caso y especialmente en un ensayo confirmatorio de fase III.

Comentarios del caso 4 acerca de la aceptabilidad del ensayo

El Dr. Victor Stone, un cardiólogo sudafricano, está dispuesto a llevar a cabo un ensayo de un tratamiento para la hipertensión patrocinado por una empresa japonesa, y la solicitud está siendo revisada por el CE. El asunto señalado durante la reunión de revisión del CE es que se ha aprobado el uso del medicamento en Japón, pero se ha indicado una dosificación menor que la que se usará en el ensayo. Los miembros del CE expresan sus inquietudes acerca del perfil de seguridad del fármaco, dado que las experiencias previas en el uso fueron con una dosis menor. Los miembros del CE creen que el riesgo predecible sigue siendo bajo, dado que hay compuestos similares disponibles en el mercado con dosis altas comparables. Los CE deciden que los primeros tres pacientes del ensayo deben recibir el tratamiento en el ámbito hospitalario y que se deben proporcionar los informes de seguridad de esos tres pacientes al CE antes de que se apruebe el protocolo.

Nota: Un diseño adaptativo para recopilar datos acerca de la seguridad en unos pocos pacientes puede reducir muchas de las inquietudes acerca de la seguridad expresadas por los miembros del CE:

Enmiendas al ensayo: ejemplos

Esta página incluye un ejemplo acerca de las enmiendas al ensayo. ¿Qué medidas debe tomar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Enmiendas al ensayo: caso 1

El Dr. Ben Bolt es el investigador de un ensayo de control con placebo doble ciego, aleatorizado y multicéntrico de fase IV de un nuevo agonista beta 2 para el tratamiento del asma y la bronquitis crónica. Un requisito del ensayo es que se proporcione el nombre y número de teléfono de un coordinador de investigación clínica disponible durante las 24 horas a todos los participantes inscriptos en el ensayo mediante la planilla de información para los participantes. La información de contacto se proporciona a los participantes con el fin de brindarles una forma de contactar a alguien en caso de que experimenten cualquier problema relacionado con el medicamento del ensayo o para realizar consultas acerca de problemas médicos específicos en una emergencia. A mitad del ensayo, mientras todavía se están captando participantes, el Dr. Bolt decide que se debe cambiar el nombre de la persona a la que los pacientes deben contactar en caso de emergencia. Eso implicará que también se deberá enmendar el formulario de consentimiento informado. El Dr. Bolt piensa que sería inteligente contactar a la monitora del ensayo empleada por la empresa farmacéutica que patrocina el ensayo para dicha tarea. El monitor realiza todos los cambios necesarios en el formulario de consentimiento informado para el Dr. Bolt y le informa que le enviará una copia de los documentos enmendados para que los presente al CE para su revisión. Al día siguiente los documentos enmendados llegan al escritorio del Dr. Bolt, quien se prepara para presentarlos ante su CE con una carta de presentación.

Comentarios del caso 1 acerca de las enmiendas al ensayo

El Dr. Bolt realiza cambios menores entre los miembros de su equipo de investigación, que implican que se debe cambiar la persona de contacto para los pacientes incluidos en un ensayo clínico. También debe actualizarse el formulario de consentimiento informado de los participantes. La monitora del ensayo realiza esos cambios y recomienda que deben ser revisados y aprobados por el CE. Por ese motivo, la enmienda se presenta ante el CE. El presidente del CE aprueba los cambios en el formulario de consentimiento informado y le solicita al secretario del CE que lo coloque en el archivo específico del ensayo.

Nota: Algunos cambios al ensayo pueden no necesitar una revisión del CE, pero los cambios menores que alteran el contenido del formulario de consentimiento informado siempre deben informarse al CE, para que el CE pueda revisar y aprobar el formulario con los cambios.

Informes de eventos adversos: ejemplos

Los siguientes ejemplos se relacionan con la notificación de eventos adversos. ¿Qué medidas tomará el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Informes de eventos adversos: caso 1

El profesor Estrada Solano, cirujano cardiotorácico en un concurrido hospital, actualmente está llevando a cabo un ensayo clínico iniciado por el investigador sobre un nuevo dispositivo marcapasos cardíaco desarrollado recientemente. Durante el ensayo, el profesor Solano realizó intervenciones quirúrgicas en 10 pacientes durante un período de 6 semanas en las que implantó el nuevo dispositivo marcapasos. Dos semanas tras la finalización de la colocación de los 10 marcapasos, dos pacientes sufrieron eventos adversos serios. Uno de ellos debió ingresar a la unidad de cuidados intensivos para recibir tratamiento por problemas hemodinámicos que ponían en riesgo su vida, y el otro desarrolló una embolia pulmonar que puso en riesgo su vida, que fue tratada con éxito. Ambos eventos adversos se clasificaron como graves e indeseados, y su atribución se consideró no relacionada. Los otros ocho pacientes que se sometieron a intervenciones quirúrgicas para recibir el marcapasos implantado se recuperaron de la intervención sin presentar eventos, y su afección continúa controlada exitosamente. El profesor Solano informa los dos eventos adversos serios dentro de las 24 horas al CE del hospital en el que trabaja.

Informes de eventos adversos: caso 2

El Dr. Pyatat Pourpongporn es cirujano de interconsulta en el departamento de cirugía de un gran hospital. Participa en la práctica de un nuevo procedimiento quirúrgico para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado. El Dr. Pourpongporn ha realizado el nuevo procedimiento quirúrgico en más de 100 pacientes durante un período de cinco años. Sin embargo, 15 pacientes murieron a causa de complicaciones posquirúrgicas. Dentro de las 24 horas siguientes a cada una de las muertes, el Dr. Pourpongporn las informó debidamente a su CE como eventos adversos serios. Según la información proporcionada previamente al CE por el Dr. Pourpongporn, cuando presentó por primera vez una solicitud para revisión del CE, las publicaciones de aval sostienen que la tasa de mortalidad habitual para pacientes con el tipo de enfermedad hepática que está tratando es del 5% dentro de los 3 meses.

Comentarios del caso 1 acerca de los informes de eventos adversos

El profesor Solano ha informado dos eventos adversos del mismo ensayo al CE local; ambos eventos adversos habían sido clasificados como graves e indeseados, pero su atribución fue considerada no relacionada. El presidente del CE revisó los dos eventos adversos de manera rápida, aunque fueran serios. Los informes de los dos eventos adversos explican claramente que no hubo ninguna relación entre los eventos adversos y el ensayo del dispositivo marcapasos. De hecho, los dos pacientes ya habían experimentado eventos serios similares antes del comienzo del ensayo.

Nota: Algunos CE no exigen que se notifiquen los dos eventos adversos serios ejemplificados aquí, ya que no se los define como relacionados con el ensayo, mientras que otros CE exigen que se notifiquen todos los eventos adversos serios.

Comentarios del caso 2 acerca de los informes de eventos adversos

El Dr. Pourpongporn ha visto 15 casos de muerte en 100 pacientes con cáncer de hígado tras el nuevo procedimiento quirúrgico. Las 15 muertes han sido notificadas consecutivamente al CE, y la más reciente se informó la semana pasada. El presidente del CE revisó esa muerte reportada recientemente y descubrió que el investigador pensaba que era más probable que la muerte estuviera relacionada con la intervención quirúrgica que con la enfermedad en sí misma. El paciente sufrió una gran hemorragia abdominal posquirúrgica debido a una intervención quirúrgica difícil y de larga duración. El presidente revisó las otras 14 muertes informadas al CE para este ensayo y encontró que todas sucedieron varios meses después de la cirugía, debido a recurrencia tumoral. Dado que el último evento adverso informado estuvo relacionado con la intervención quirúrgica, el presidente decide llevar el caso a la siguiente reunión de revisión completa del CE. También cree que la revisión de este caso será educativa para los miembros nuevos o novatos del CE.

Nota: Los grandes procedimientos quirúrgicos siempre implican altos riesgos, por lo que el equilibrio entre riegos y beneficios está muy presente. Por lo tanto, se debe tener en cuenta que el 5% de los pacientes con cáncer de hígado que se someten a cirugías establecidas normalmente mueren dentro de los 3 meses siguientes. La frecuencia observada de muerte de los pacientes de cáncer de hígado es la prevista y por lo tanto no es preocupante para el CE.

Problemas imprevistos: ejemplos

Esta página incluye un ejemplo acerca de los problemas imprevistos. ¿Qué medidas debe tomar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Problemas imprevistos: caso 1

El Dr. Charles River recibe una llamada telefónica de emergencia del gerente clínico de su clínica para pacientes externos: "Dr. River, una de sus pacientes se ha enfermado, y ahora está en coma. ¿Puede venir a la clínica pronto, o debemos transferir a la paciente a la UCI inmediatamente?" "¿Cómo se llama la paciente? ¿Katrina Carlsberg? Oh, está participando en un ensayo clínico de un tratamiento para el asma, y se le ha administrado una dosis hace 30 minutos. Transfiérala inmediatamente a la UCI. Ya voy corriendo para allá". El Dr. River redacta un informe para el CE al día siguiente por la mañana describiendo el evento adverso serio imprevisto. Por suerte, la paciente se ha recuperado casi completamente, pero todavía está en observación en la UCI. Parece que el asistente de investigación del ensayo le había administrado al paciente una dosis del artículo en estudio que es cinco veces mayor que la dosis establecida en el protocolo. Es decir, el asistente olvidó diluir el artículo en estudio.

Problemas imprevistos: caso 2

El Dr. Maxim Smirnoff en un médico de interconsulta en medicina general que trabaja en un concurrido hospital. Ha recibido una invitación para ser investigador en un ensayo de una empresa farmacéutica internacional cuya unidad de investigación tiene base en el estado de Connecticut, EE. UU. Se trata de un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado relacionado con un fármaco para el tratamiento de la hipertensión. Recientemente, la empresa farmacéutica le envió al Dr. Smirnoff algunos informes de incidentes, en los que tres pacientes inscriptos en el ensayo en un centro de Canadá se desmayaron sin aviso y sufrieron conmociones cerebrales graves por haberse caído de repente. El director médico de la empresa farmacéutica decidió notificar al Dr. Smirnoff como asunto urgente debido a que el investigador de Canadá informo que era posible que los eventos adversos serios estuvieran relacionados con el fármaco del ensayo.

Problemas imprevistos: caso 3

La Dra. Louisa Coma está realizando las rondas habituales de su turno en una clínica psiquiátrica para pacientes externos un viernes por la tarde. Primero verá a dos participantes en un ensayo clínico de un tratamiento para la depresión, y luego verá a cuatro pacientes comunes. Se acerca a Clara Stift, la gerente clínica de pacientes externos, para avisarle que ha llegado para comenzar con sus tareas. Clara gira su cabeza hacia la izquierda como siempre que hay un *"problema"*. Dice: *"Dra. Coma, hay un problema. Una de las participantes en el ensayo no puede venir hoy. Está en la UCI del Grant Hospital. El jefe de servicio de esa unidad quiera que lo llame al 84 84 84 84". "Habla la Dra. Coma. ¿Cómo está mi paciente, y por qué está en su UCI?" "Bueno, Dra. Coma, la paciente no se encuentra bien. Saltó de un puente al río en el centro de la ciudad ayer por la noche, obviamente intentando quitarse la vida. Está bastante estable, pero necesita que se la siga de cerca. Tenía una nota en el bolsillo en la que decía que estaba en un ensayo clínico para la depresión, y también estaba incluido el número de contacto de usted. ¿Sabe qué tipo de tratamiento está recibiendo la paciente, o el tratamiento está enmascarado?" "No sé qué tratamiento se le ha administrado, pero llamaré al patrocinador del ensayo y le informaré lo antes posible. Iré a su hospital una vez que haya terminado mi turno en la clínica para pacientes externos en unas dos horas".* La Dra. Coma llama al patrocinador inmediatamente y se entera que la participante está en tratamiento con el artículo en estudio en combinación con el tratamiento de referencia. La participante es retirada del ensayo de inmediato. El evento adverso se clasifica como *inesperado* y riesgoso para la vida y por lo tanto *serio*, y *posiblemente* relacionado con el artículo en estudio. Por lo tanto, el evento es informado al CE local.

Comentarios del caso 1 acerca de los problemas imprevistos

Este caso describe una situación en la que un asistente de investigación administra a una participante en un ensayo una dosis de un artículo en estudio mucho más alta que la establecida en el protocolo. Este tipo de incumplimiento sucede de vez en cuando, al igual que en la atención médica normal, y en ocasiones causa daños y consecuencias a largo plazo en la salud, incluso la muerte. El CE no consideró que el evento adverso estuviera relacionado con el artículo en estudio. Sin embargo, el CE consideró el incidente como muy serio, dado que fue causado por un incumplimiento del protocolo y ocasionó un daño innecesario a la participante. Por supuesto, se liberó al patrocinador de toda responsabilidad, y la universidad tenía cobertura de seguro para el incumplimiento y el costo extra de la atención hospitalaria que fue necesaria. El CE decidió establecer un comité para revisar el incidente y ver cómo se podrían prevenir problemas similares. Hay dos preguntas principales: ¿Por qué sucedió eso? ¿Por qué el investigador no estaba presente en la clínica para pacientes externos?

Nota: El CE debe investigar el motivo de la falta de supervisión por parte del investigador y evaluar también el incumplimiento del asistente de investigación. La atención médica normal está expuesta a reclamos debidos a malas conductas, y por lo general se cuenta con un mecanismo para atender esos problemas imprevistos. De la misma manera, el CE u otro comité distinto debe estar preparado para atender los problemas imprevistos que pueden ocurrir dentro de los proyectos de investigación clínica.

Comentarios del caso 2 acerca de los problemas imprevistos

El Dr. Smirnoff acaba de ser notificado acerca de tres eventos adversos serios relacionados con el producto en estudio en otro centro del ensayo en el que actualmente participa como investigador. Los tres pacientes con hipertensión se desmayaron sin aviso y sufrieron conmociones cerebrales serias por haberse caído de repente. El Dr. Smirnoff también sabe que muchos fármacos contra la hipertensión implican riesgos; muchos fármacos han sido relacionados con eventos adversos poco frecuentes pero serios. El Dr. Smirnoff considera seriamente la posibilidad de detener su participación en el ensayo y decide contactar al director médico de la empresa patrocinante para una explicación detallada. Informa los tres EA a su CE local y explica sus inquietudes en dicho informe de EA. El CE decide posponer la revisión completa de los tres EA hasta que el Dr. Smirnoff pueda debatir la situación con el patrocinador. Sin embargo, el presidente del CE ya ha decidido sugerir en la próxima reunión del CE establecer un comité de monitoreo y seguridad de datos local para este ensayo, en caso de que continúe.

Nota: Los CE deben enfrentar un flujo continuo de informes de eventos adversos, en especial de ensayos multinacionales con grandes tamaños de muestra.

Comentarios del caso 3 acerca de los problemas imprevistos

Una paciente que sufre de depresión y participa en un ensayo clínico de un tratamiento para la depresión ha intentado quitarse la vida saltando a un río desde un puente. Actualmente está en la guardia de la UCI y es probable que se recupere del incidente. El presidente del CE decide mencionar el informe del evento adverso para una revisión completa en la próxima reunión programada del CE. El presidente también le solicita a la Dra. Coma que contacte al patrocinador para solicitar más información acerca de cualquier posible relación entre el tratamiento con el artículo en estudio y el incidente. También se invita a la Dra. Coma a presenciar la próxima reunión, para que la revisión del CE pueda llevarse a cabo eficazmente.

Nota: Un evento adverso serio inesperado como el descrito aquí siempre debe tomarse seriamente. El CE debe intentar recopilar tanta información como sea posible para asegurar que el CE pueda realizar una interpretación correcta y llegar a la mejor decisión posible.

Suspensión o finalización de un ensayo: ejemplos

Esta página incluye un ejemplo acerca de la suspensión o finalización de un ensayo. ¿Qué medidas debe tomar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Suspensión o finalización de un ensayo: caso 1

La Dra. Carmen Lopez no sólo reconocida por sus habilidades lingüísticas, ya que puede hablar seis idiomas distintos con fluidez, sino que además es la oncóloga más popular del país. Prácticamente todas las empresas farmacéuticas quieren que trabaje como su investigadora, ya que tiene un gran conjunto de pacientes en la clínica de cáncer universitaria, como también en su clínica privada en el centro de la ciudad capital. La Dra. Lopez participa en muchos ensayos clínicos en curso y uno de ellos es un ensayo de fase II de un artículo en estudio para la leucemia. Ha podido captar 34 pacientes para ese ensayo y varios están mejorando, mientras que otros están empeorando, y algunos incluso han muerto durante el transcurso del ensayo. La Dra. Lopez tiene una fuerte sensación de que el artículo en estudio es muy eficaz, aunque no puede decirlo con seguridad, ya que ella está cegada del tipo de tratamiento administrado a cada paciente. Siempre que examina a los participantes que están empeorando, se siente mal e insatisfecha con su institución. *"Si el artículo en estudio de verdad es tan eficaz, debemos detener el ensayo para que todos los participantes reciban el nuevo fármaco en estudio eficaz"*, razona. La Dra. Lopez decide llamar a la oficina del presidente del CE, el profesor Roberto Carlos. Su secretario explica que el profesor está de licencia por una conferencia, pero que *"responde los correos electrónicos día y noche"*. El profesor Carlos está en Myanmar para una conferencia, pero de todas maneras responde al correo electrónico en 10 minutos. *"Mingalaba en birmano. Tradúzcalo si puede. Esta vez le comprendo. Debe contactar al patrocinador y aclarar su presentimiento y luego solicitar un análisis intermedio sin enmascaramiento. Si se niegan, el CE arreglará una reunión una vez que yo esté de vuelta, para que podamos realizar un pedido formal del análisis".*

Comentarios del caso 1 acerca de la suspensión o finalización de un ensayo

La Dra. Lopez tiene una fuerte sensación de que el artículo oncológico en estudio es muy eficaz y desea detener el ensayo para que todos los participantes puedan tener acceso al artículo en estudio. Siente que no es ético continuar con el ensayo, ya que el nuevo fármaco puede salvar vidas. El presidente del CE, el profesor Carlos, le ha aconsejado que contacte al patrocinador para solicitar un análisis estadístico intermedio sin enmascaramiento. El patrocinador, una empresa alemana, responde rápidamente al pedido y reúne información de 78 participantes. Se confirma que el nuevo fármaco es muy eficaz, y tras contactar a la autoridad regulatoria, se finaliza el ensayo. Se desarrolla un nuevo protocolo para que todos los participantes reciban el nuevo tratamiento, y el ensayo ahora es abierto sin un grupo de control.

Nota: Ésta es una situación cercana a la vida real. Puede haber buenas razones para finalizar un ensayo tras un análisis estadístico intermedio sin enmascaramiento. Sin embargo, es importante mantener el enmascaramiento del código de tratamiento hasta que se haya tomado una decisión. Puede que no siempre suceda que el artículo en estudio se relacione con mayores riesgos de eventos adversos o, como en este caso, con mayores beneficios. El patrocinador siempre debe participar en la decisión, y se debe consultar a las autoridades regulatorias para que todas las partes lleguen a un consenso antes de la suspensión o finalización de un ensayo.

Reclamos: ejemplos

La siguiente página incluye un ejemplo acerca de reclamos de un participante de un ensayo. ¿Qué medidas debe tomar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Reclamos: caso 1

La Dra. Bernadette Schumann es la investigadora principal en un ensayo que compara la seguridad y eficacia de un compresor nasal de presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP, por las siglas en inglés) para el tratamiento de pacientes con apnea obstructiva del sueño. El patrocinador le ha pedido a la Dra. Schumann que capte seis participantes diagnosticados con apnea obstructiva del sueño para el ensayo. Tras una evaluación, cada paciente recibirá un nuevo compresor de CPAP como préstamo temporario por la duración del ensayo. Los participantes luego serán evaluados para detectar mejoras en sus síntomas de ronquidos y en la calidad de vida. El Sr. Gerard Brücker, que no estaba registrado en el ensayo, ha sido paciente de la Dra. Schumann durante varios años y también ha tenido apnea obstructiva del sueño. Cuando se la diagnosticaron por primera vez, la Dra. Schumann le dijo que tendría que comprar su propio compresor nasal de CPAP para tratar los síntomas, ya que el hospital no lo proporcionaba sin cargo a los pacientes. El Sr. Brücker más tarde descubre que la Dra. Schumann ha proporcionado a un amigo que él conoció en la clínica un nuevo aparato para el tratamiento de sus problemas de apnea del sueño, y se enoja mucho. El Sr. Brücker escribe una carta de reclamo al gerente ejecutivo del hospital y al periódico local, quejándose de que la Dra. Schumann ha mostrado favoritismo con algunos pacientes proporcionándoles el compresor de CPAP de manera gratuita. El gerente ejecutivo del hospital proporciona una copia de la carta a la Dra. Schumann, quien a su vez informa el asunto a su CE en su informe continuo de progreso.

Comentarios del caso 1 acerca de los reclamos

La Dra. Schumann ha recibido un reclamo de un paciente, el Sr. Brücker, por mostrar favoritismo a un participante en un ensayo proporcionándole equipamiento de manera gratuita, mientras que el reclamante, el Sr. Brücker, que es un paciente común, tuvo que pagar por el mismo dispositivo. La Dra. Schumann informa el incidente en el informe continuo del progreso ante el CE. El presidente del CE ignora el evento informado durante el proceso de revisión rápida, ya que no tiene nada que ver con la ética en la investigación. Sin embargo, el presidente del CE considera de todas maneras que corresponder incluir esos eventos de menos importancia en el informe continuo de progreso, dado que se lo ha hecho llegar a los medios de comunicación y puede haber más *"ruido"* en el futuro.

Nota: Las instituciones deben desarrollar un procedimiento para atender los reclamos de los participantes en ensayos incluyendo el nombre y los datos de contacto de un representante de los participantes, independiente del centro del ensayo, en el formulario escrito de consentimiento informado.

Apelaciones: ejemplos

Esta página incluye un ejemplo acerca de las apelaciones. ¿Qué medidas debe tomar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Apelaciones: caso 1

La Dra. Svetlana Zhivago estaba muy molesta, o más bien furiosa, cuando llegó a su casa desde la universidad a través del Central Park. Acababa de recibir la noticia de que su solicitud ante el CE había sido rechazada con el fundamento de que el ensayo tenía muy pocos sujetos y que no era sólido desde el punto de vista científico. La Dra. Zhivago y sus colegas produjeron una hormona de crecimiento de ADN recombinado en el laboratorio de su universidad. Un ensayo de fase I en voluntarios sanos mostró que la hormona era segura. El equipo de investigación ahora espera probar la hormona en un grupo de 20 niños petisos de un año; 10 recibirán el tratamiento activo con la hormona de tratamiento, y 10 serán parte del grupo de placebo. Según muchos ensayos publicados anteriormente, está bien documentado que la hormona de crecimiento en promedio aumentará el crecimiento de los niños petisos en por lo menos 4.0 cm durante un año de tratamiento, en comparación con los niños petisos que no reciben tratamiento. El bioestadístico de la universidad realizó un cálculo del tamaño de la muestra basado en esa suposición y resultó que apenas cinco participantes pero grupo de estudio serían suficientes. El equipo de investigación decidió captar 10 participantes para cada grupo de todas maneras, sólo para estar seguros, en caso de que la tasa de deserción fuera alta. Antes de entrar en su departamento, la Dra. Zhivago golpea la puerta de su vecino, el Sr. Nikitin, que es el asesor legal de su universidad. El Sr. Nikitin abre la puerta. Diez minutos más tarde, la Dra. Zhivago se va a su casa con una sonrisa. El Sr. Nikitin le ha informado que la universidad tiene un comité de apelaciones para oír las apelaciones u objeciones contra las solicitudes ante el CE. El comité, que también se ocupa de los casos de fraude y mala conducta, se reúne una vez cada dos meses, y la próxima reunión está planificada para mañana. Como jefe del comité, el Sr. Nikitin invitó a la Dra. Zhivago a acercarse a su oficina a las 11 a.m. del día siguiente para explicar el caso a los miembros del comité.

Comentarios del caso 1 acerca de las apelaciones

El Sr. Nikitin se sienta frente a la computadora de su casa y se conecta a la biblioteca de la universidad. Es muy sencillo encontrar información acerca de los ensayos de tratamiento con hormona de crecimiento en niños pequeños: tal vez unas 50 publicaciones o más. La información que la Dra. Zhivago ha proporcionado es aparentemente correcta. El Sr. Nikitin espera con ansias la reunión de mañana, ya que éste es el primer caso para su comité de apelaciones al CE.

Nota: Un CE debe contar con procedimientos escritos para que cualquier decisión desfavorable pueda ser apelada y gestionada de forma adecuada. Sin embargo, el CE institucional debe al final aprobar o no denegar cualquier solicitud ante el CE.

Falta de cumplimiento: ejemplos

Esta página incluye un ejemplo acerca de la falta de cumplimiento de un investigador. ¿Qué medidas debe tomar el CE? Escriba sus comentarios, y vea los nuestros.

Falta de cumplimiento: caso 1

El Dr. Ingemar Johansson es un cirujano ortopédico académico especializado en cirugía de reemplazo de cadera. Ha estado en los EE. UU. los últimos seis meses visitando un hospital académico con muy buena reputación en Florida. Durante su ausencia, un joven colega –el Dr. Alex Fix– prometió hacerse cargo del rol de investigador para un ensayo clínico de reemplazo de cadera multinacional iniciado por el investigador. El Dr. Johansson ahora ha vuelto al trabajo y ha descubierto algunos problemas con el ensayo de reemplazo de cadera en curso. El Dr. Fix no sólo ha infringido el protocolo del ensayo, sino que además ha involucrado a participantes que no debían haber sido incluidos en el ensayo. Dos de los participantes que el Dr. Fix ha incluido y ha los cuales ha operado tenían demasiados riesgos para participar en el ensayo: uno tenía asma, y el otro, leucemia. Los dos participantes no han sufrido ningún evento adverso serio. Sin embargo, el Dr. Johansson debe informar su hallazgo al comité de conducción del ensayo internacional, ya que es un requisito abordado en el acuerdo del ensayo. Además, el Dr. Johansson debe incluir los dos incumplimientos del protocolo en el próximo informe continuo del progreso al CE local tal como lo exige el hospital, y presenta el informe.

Comentario del caso 1 acerca de la falta de cumplimiento

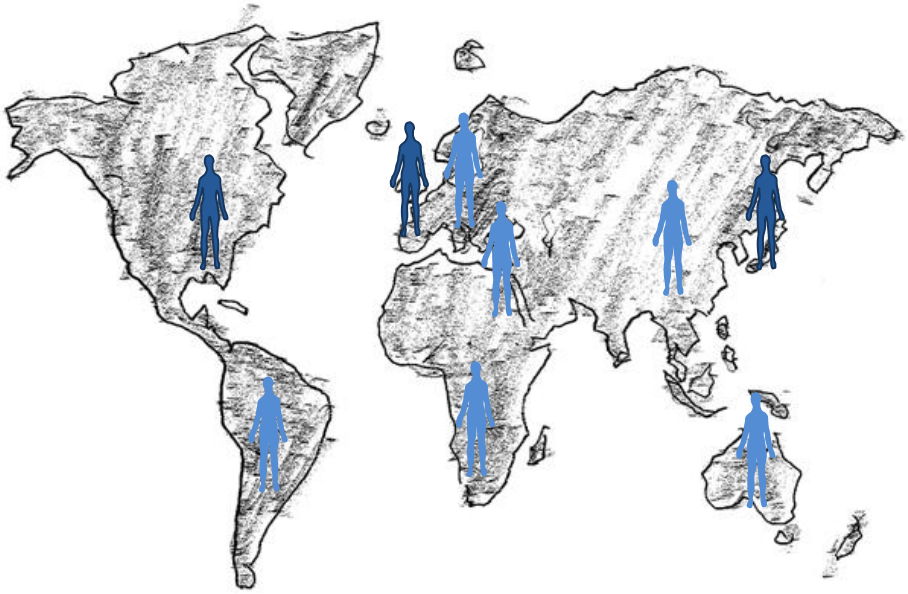
El Dr. Johansson no está feliz tras descubrir que el Dr. Fix ha hecho un desorden de uno de sus ensayos mientras él estaba con licencia sabática. El Dr. Fix ha incluido y operado a dos pacientes que no cumplían con los requisitos de admisión. El Dr. Johansson escribió acerca de los incumplimientos al protocolo en el informe continuo del progreso para el CE local. La universidad ha establecido recientemente una junta de disciplina para los fraudes y las malas conductas en las investigaciones y el presidente del CE ha decidido entregar el informe anual del progreso a esa junta. Los dos pacientes en cuestión están bien y no han sufrido ningún evento adverso relacionado con el ensayo. El presidente del CE decide llevar el caso a la siguiente reunión del CE para poder sugerir permitir que el Dr. Johansson continúe el ensayo. El presidente del CE también mencionará los dos incumplimientos del protocolo ocasionados por el Dr. Fix ya que representan una falta de cumplimiento, y el CE debe actuar.

Nota: La revisión continua por parte del CE en los proyectos de investigación en seres humanos es importante dado que algunos estudios pueden enfrentar problemas que no se identificarían de otra forma. Por su parte, puede afectarse el equilibrio entre los riesgos y los beneficios.

ICH BPC E6:

El vehículo para la globalización de la investigación clínica.

Conectando las regiones **establecidas** con las **emergentes**



La idea de este manual y una beca no vinculante
al Centro de Ensayos Clínicos de la Universidad de Hong Kong
para la creación de la presente *Guía de ética*
fueron proporcionadas por Pfizer