



Universidad de
los Andes



**FACULTAD
DE MEDICINA**

MANUAL PARA LA ESTANDARIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS EN CHILE: Desde la concepción hasta la publicación

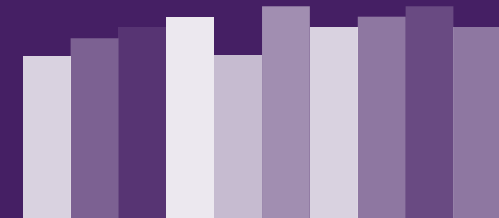


Proyecto apoyado por



1

■ PRESENTACIÓN



Con gran alegría presentamos este Manual de Ensayos Clínicos, fruto de un trabajo conjunto de diversas personas e instituciones que juzgaron que existía una necesidad de poner a disposición de todos los actores involucrados en ensayos clínicos, un documento que agrupase procedimientos y procesos estandarizados, incluyendo normas, reglamentos, recomendaciones, consideraciones éticas, materiales y opciones de capacitación.

El Manual pretende ser una guía de ruta, que contiene los pasos esenciales a seguir a partir del momento en que se plantea la necesidad de evaluar la eficacia terapéutica de un nutraceutico o de un fármaco en desarrollo (sin registro sanitario en el país o que, contando con dicho registro, pretenda modificar las indicaciones terapéuticas, posologías, vías de administración o administrarlo a pacientes en grupos etarios diferentes a los ya autorizados). El Manual sigue un orden aproximadamente cronológico de las actividades requeridas, clasificadas en las siguientes etapas: 1) Concepción de la investigación; 2) Preparación del ensayo clínico; 3) Ejecución del ensayo clínico, centrada en los controles de calidad de las diversas actividades; y 4) Análisis de los datos obtenidos, cierre del ensayo clínico y su publicación. La mayor parte del Manual está dedicada a la etapa preparatoria o de planificación, considerando que la improvisación no está permitida en este tipo de investigaciones en seres humanos, donde, el respeto y la justicia hacia los participantes voluntarios están por encima de cualquier otra consideración.

El Manual identifica y describe las variadas disciplinas y competencias requeridas para la correcta realización de un ensayo clínico, subraya la importancia de cada una e informa sobre recursos disponibles en internet que pudieran contribuir a la formación inicial de los equipos. No pretendemos que esta

información sea absolutamente completa. Por el contrario, esperamos que las brechas que se puedan identificar motiven a los actores involucrados (universidades, empresas farmacéuticas y de biotecnología y autoridades regulatorias) a completarlas en lo que compete a cada uno.

Históricamente los ensayos clínicos en Chile han sido patrocinados por la industria farmacéutica que invierte en Investigación y Desarrollo. Sin embargo, en los últimos quince años, proyectos financiados por fondos públicos concursables han debido recurrir al diseño experimental de los ensayos clínicos para evaluar un producto innovador preventivo, terapéutico o diagnóstico (por ejemplo: vacuna, fitofármaco, test de tamizaje) o una nueva estrategia dirigida a mejorar las políticas públicas en salud. Esta situación ha ido creciendo y con ella se han revelado debilidades en nuestra estructura nacional de investigación clínica: desde la ausencia de una formación universitaria de postgrado específica, pasando por la inexistencia de una institucionalidad básica al interior de los establecimientos sanitarios que asuma los aspectos organizacionales, legales, éticos y financieros de la investigación clínica; hasta la dispersión de las directrices en varios documentos de nuestra legislación, siendo necesaria una ordenación integral y armónica.

Es por esto que el Manual, además de ayudar a los equipos de investigadores que necesitan realizar ensayos clínicos con el fin de obtener el registro sanitario de un producto, resalta algunas brechas de nuestro sistema de investigación clínica y propone iniciativas para corregirlas.

Este Manual se generó en la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, teniendo como institución mandante al Instituto de Salud Pública de Chile, desde donde se postuló a un proyecto CORFO de

Bien Público. La motivación fundamental de este proyecto fue proporcionar a los investigadores nacionales una herramienta que estandarice los procesos múltiples que conlleva un estudio clínico, consiguiendo que los datos que se transformarán en información gocen de la mayor veracidad y precisión, dado que sus resultados pueden generar nuevas alternativas terapéuticas en beneficio de la salud de los pacientes. Además, nos motivó el interés de fomentar la investigación en las nuevas generaciones de profesionales de la salud.

Una vez adjudicado el proyecto (agosto de 2015) se invitó a participar como Beneficiario Atendido a la Unidad de Investigación del Hospital Luis Calvo Mackenna, dada la vasta experiencia de esta Unidad, en la cual se realizó un estudio piloto para evaluar la aplicabilidad del Manual. También se invitó a la Oficina de Ética del Ministerio de Salud de Chile, a la Cámara de la Industria Farmacéutica de Chile (actualmente "Cámara de Innovación Terapéutica de Chile") y a la Asociación Chilena de Productores e Importadores de Alimentos y Suplementos Saludables (ALIMSA). La institución financiadora es CORFO, a través del proyecto N° 15 BP-45409.

Se espera que este Manual permita a los investigadores del país contar con una herramienta facilitadora y didáctica para concebir, ejecutar y cumplir con las normas, leyes y disposiciones éticas que rigen la realización de estudios clínicos en fase III, de acuerdo a estándares de calidad internacional.

El Manual será entregado al Instituto de Salud Pública y puesto a disposición de las instituciones de salud públicas y privadas, universidades e investigadores en general, mediante una plataforma web activa, que permitirá su consulta y descarga con acceso libre. Los autores esperan actualizar el Manual las veces que sea necesario.

INSTITUCIÓN MANDANTE

Instituto de Salud Pública de Chile



INSTITUCIÓN BENEFICIARIA

Hospital de Niños

Dr. Luis Calvo Mackenna



INSTITUCIONES FINANCIADORAS

Corporación de Fomento de la Producción



Universidad de los Andes



Universidad de
los Andes

AUTORES

Dra. María Teresa Valenzuela B.

Investigador Principal
Vicedecana de Investigación y Postgrado
Facultad de Medicina
Universidad de los Andes

Dra. Cinthya Urquidí B.

Co-Investigador
Depto. Salud Pública y Epidemiología
Facultad de Medicina
Universidad de los Andes

Dra. Celmira Martínez A.
 Coordinadora
 Vicedecanato de Investigación y Postgrado
 Facultad de Medicina
 Universidad de los Andes

REVISORES

Dr. Humberto Reyes B.
 Editor Emérito

Revista Médica de Chile

Q.F. Joaquín Márquez M.

Agencia Nacional de Medicamentos
 Instituto de Salud Pública

COLABORADORES

Dra. María Soledad Navarrete

Asesora en metodología y estadística de la
 investigación

E.U. Andrea Vega C.

Coordinadora Estudio Piloto
 Coordinadora de Estudios Clínicos
 Red Salud UC-Christus

Klgo. Emilio González S.

Coordinador Estudio Cualitativo
 Investigador Asesor

Fundación Arturo López Pérez

Dra. Kate Marusina

Directora Oficina de Ensayos Clínicos
 Universidad de California – UC Davis

Ms. Tracy Hysong

Gerente de Proyectos
 Oficina de Ensayos Clínicos
 Universidad de California – UC-Davis

TM. Verónica Lezano

Gerente General. Activa8 Clinical Research

Dra. María Ximena Luengo C.

Asesora Oficina de Bioética
 Ministerio de Salud
Marta Mancilla Astudillo; Bq, PhD

Asesor Científico Externo

Dirección de Innovación

Universidad de los Andes

Francisco León Correa; Prof, PhD

Director. Centro de Bioética

Universidad Central de Chile

Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna

Dra. María Elena Santolaya

Dr. Juan Pablo Torres

TM. Alejandra Vergara

QF Jorge Morales

EU. Romina Valenzuela

Dr. Carlos Acuña

Dra. Natalia Conca

Dra. Marcela Rabello

Dra. Gaby Rivera

**Investigadores chilenos de
 otras instituciones**

Antonio Glaria

Universidad de Valparaíso

Sandro Bustamante

Universidad de Chile

Ana María Soza

Centro de Estudios Neurovestibulares

María Paz Ramos

Universidad de los Andes

Gabriela Zavala

Universidad de los Andes

Irene Morales

Universidad de Chile

AGRADECIMIENTOS

En la preparación y construcción de este Manual para la Estandarización de Estudios Clínicos en Chile, contamos con la colaboración de reconocidas instituciones, investigadores y valiosas personas. Hacemos mención especial al **Dr. Antonio Banfi** y la **Dra. María Elena Santolaya**, de la Unidad de Investigación del Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna, por todo el apoyo, entusiasmo y gestión durante la preparación, coordinación y ejecución de las actividades que contribuyeron a alimentar este trabajo. Agradecemos también a la Cámara de la Innovación Farmacéutica A.G (CIF), Asociación Chilena de Empresas de Biotecnología A.G (ASEMBIO), Asociación Chilena de Productores e Importadores de Alimentos y Suplementos Saludables (ALIMSA A.G) y la Universidad de Carolina del Norte, por su respaldo a esta iniciativa y trabajo. Para finalizar, agradecemos al Programa de Mejoramiento Institucional (PMI) de la Universidad de los Andes, por su apoyo en la impresión de este libro.

2

CONTENIDO

1	PRESENTACIÓN	<i>pg.3</i>
2	CONTENIDO	<i>pg.7</i>
3	ABREVIATURAS Y GLOSARIO	<i>pg.9</i>
4	INTRODUCCIÓN	<i>pg.15</i>
	Perspectiva histórica	<i>pg.16</i>
	Definiciones	<i>pg.16</i>
	Fases de ensayos clínicos en el desarrollo de fármacos	<i>pg.18</i>
	Consejo Internacional de Armonización (ICH) sobre requerimientos técnicos relativos a los fármacos de uso humano	<i>pg.19</i>
5	ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON ENSAYOS CLÍNICOS	<i>pg.21</i>
6	NORMATIVAS NACIONALES RELATIVAS A LA INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS	<i>pg.29</i>
7	ETAPA DE CONCEPCIÓN	<i>pg.35</i>
	Concepción de la pregunta de investigación	<i>pg.36</i>
	Planteamiento de la hipótesis de trabajo	<i>pg.37</i>
	Cálculo del tamaño muestral	<i>pg.38</i>
	Selección del diseño	<i>pg.38</i>
	Análisis de factibilidad	<i>pg.41</i>
8	ETAPA PREPARATORIA	<i>pg.43</i>
	Conformación y capacitación del equipo de trabajo y funciones	<i>pg.44</i>
	Redacción del protocolo de ensayo clínico siguiendo BPC ICH-E6	<i>pg.54</i>
	Redacción del formulario de consentimiento informado según BPC ICH-E6	<i>pg.57</i>
8.1	Gestión de datos y plan de análisis	<i>pg.59</i>
8.2	Consideraciones administrativas	<i>pg.73</i>
8.3	Requisitos éticos y regulatorios para la aprobación del ensayo clínico	<i>pg.83</i>
9	ETAPA DE EJECUCIÓN	<i>pg.91</i>
	Control de calidad y monitoreo	<i>pg.92</i>
	Inspección	<i>pg.95</i>
	Enmiendas al protocolo	<i>pg.98</i>
	Re-consentimiento	<i>pg.102</i>
	Ruptura del código, apertura del ciego	<i>pg.104</i>
9.1	Notificación de eventos adversos a medicamentos	<i>pg.107</i>
9.2	Buenas prácticas de laboratorio	<i>pg.115</i>
10	ETAPA DE ANÁLISIS, CIERRE Y PUBLICACIÓN	<i>pg.129</i>

3

ABREVIATURAS Y GLOSARIO

ABREVIATURAS EN INGLÉS

AE	Adverse Event
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
DM	Data Management
FDA	US Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Council for Harmonization

EN ESPAÑOL

CEC	Comité Ético Científico
CMEIS	Comisión Ministerial de Ética en Investigación en Salud
BPC (GCP)	Buenas Prácticas Clínicas
EA	Evento Adverso
FCD (CRF)	Formulario de Captura de Datos
GD (DM)	Gestión de Datos
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
POE	Procedimiento Operativo Estándar
TIC	Tecnologías de Información y Comunicación

GLOSARIO

Traducido y adaptado de: ICH HARMONISED GUIDELINE. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2). Current Step 2 version dated 11 June 2015.

- **Acceso directo:** permiso para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe importante para la evaluación de un ensayo clínico. Todas las partes que gocen de acceso directo deben tomar precauciones razonables, en acuerdo con las normativas aplicables, para mantener la confidencialidad de la identidad de los participantes y de la información propietaria del patrocinador.
- **Adherencia:** cumplimiento de todos los requisitos relativos al ensayo clínico, las BPC y las normativas aplicables.

- **Aleatorización:** proceso mediante el cual se asigna a los participantes en un ensayo clínico ya sea al grupo de tratamiento experimental o al grupo de tratamiento control, utilizando un elemento aleatorio, con el fin de reducir los sesgos.

- **Control de calidad:** todas las acciones sistemáticas y planificadas establecidas para asegurar que el ensayo clínico se lleva a cabo y los datos son generados, documentados y reportados en cumplimiento de los requisitos de BPC y las normativas aplicables.

- **Auditoría:** examen sistemático e independiente de los documentos y las actividades relativas a un ensayo clínico para determinar si éstas fueron ejecutadas, y los datos registrados, analizados y reportados de manera exacta y de acuerdo al protocolo, a los POE del patrocinador, a las BPC y a las normativas aplicables.

- **Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** estándar para el diseño, conducción, desempeño, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de los ensayos clínicos, que provee la garantía que los datos y los resultados reportados son confiables y exactos, y que los derechos, la integridad y confidencialidad de los participantes están protegidos.

- **Brochure del Investigador:** compilación de datos clínicos y no clínicos de un producto en investigación, los cuales son relevantes para el estudio de un producto en seres humanos.

- **Ciego/Enmascaramiento:** procedimiento en el cual una o más partes de los actores en el estudio desconocen la asignación del tratamiento. Ciego simple se refiere, por lo general, al desconocimiento del paciente del tratamiento que le fue asignado, y doble ciego puede involucrar al paciente, al investigador, al monitor y en algunos casos al analista de los datos.

- **Código de identificación del participante:** identificador único que asigna el investigador a cada sujeto del ensayo clínico para proteger su identidad y que se utiliza en cambio del nombre del sujeto en el caso de reporte de eventos adversos y otros datos relacionados con el estudio.

- **Co-investigador:** individuo miembro del equipo investigador designado y supervisado por el investigador principal de un ensayo clínico para realizar todos los procedimientos relacionados con el estudio y para tomar decisiones importantes relacionadas con el estudio.

- **Comité Ético Científico (IRB):** grupo independiente constituido por miembros del ámbito médico, científico y no científico cuya labor es asegurar la protección y seguridad de los sujetos humanos que participan en un ensayo clínico, entre otras cosas revisando, aprobando y evaluando continuamente el protocolo y sus enmiendas, y otros métodos

y materiales que serán utilizados, así como la obtención del consentimiento informado.

- **Comité independiente de monitoreo de los datos (IDMC o DSMB):** comité independiente de monitoreo de datos que puede ser nombrado por el patrocinador para evaluar el progreso del ensayo clínico, la seguridad de los datos, la eficacia de las variables respuesta evaluadas y asesorar al patrocinador sobre cuando continuar, modificar o detener el ensayo clínico.

- **Consentimiento informado:** proceso mediante el cual una persona confirma voluntariamente su disposición a participar en un estudio, luego de haber sido informado de todos los aspectos relevantes para su participación en él. Es un documento escrito que debe ser firmado y en el que se consigna la fecha de la toma del consentimiento.

- **Control de calidad:** técnicas operacionales y actividades realizadas para el aseguramiento de la calidad, para asegurar que se han cumplido con los requisitos de calidad que confiere el ensayo clínico.

- **CRO:** persona u organización contratada por el patrocinador para realizar una o más de las funciones que a él corresponden.

- **Documentación:** todos los registros que describen o recopilan los métodos, ejecución y resultados de un estudio, los factores que afectan el estudio y las acciones tomadas.

- **Documentos esenciales:** documentos que individual y colectivamente permiten la evaluación de la ejecución del estudio y la calidad de los datos producidos.

- **Documento fuente:** documentos, datos y reportes originales (registros hospitalarios, notas de laboratorio, diarios de sujetos, listas de evaluación, entre otros).

- **Enmienda al protocolo:** descripción escrita

de cambios o aclaraciones al protocolo.

- **Estudio de fase I:** estudios farmacológicos sin objetivos terapéuticos, frecuentemente realizados en voluntarios sanos, salvo en el caso de fármacos con toxicidad importante (ejemplo: productos citotóxicos) donde participan pacientes. Son, en general, estudios abiertos, no-controlados, aunque pueden ser aleatorizados y ciegos para mejorar la validez de las observaciones. Sus objetivos pueden ser estudiar la farmacocinética, la farmacodinamia, la seguridad y tolerancia. Cada producto precisa de varios estudios de fase I (estudios de dosis única, de dosis repetida, de posologías diferentes, etc.), cada uno aumentando progresivamente el conocimiento del comportamiento del fármaco en el organismo humano.

- **Estudio de fase II:** estudios terapéuticos exploratorios con los cuales se inicia el estudio de la eficacia del producto en pacientes que sufren la patología que se pretende tratar. El perfil de los pacientes es muy restringido para conseguir una población estudiada bien homogénea. La seguridad y la tolerancia son siempre objetivos que deben ser evaluados en todas las fases. Utilizan diversos diseños comparativos, aleatorizados. Un objetivo importante en esta fase es la identificación de la dosis (dose escalation). Es importante definir la posología más adecuada y conveniente que se utilizará en los futuros estudios de fase III. El número de estudios de fase II necesarios para cada tipo de fármaco es variable. Pueden ser necesarios estudios con grupos diferentes de pacientes, otros que estudien las posibles interacciones medicamentosas, otros que evalúen resultados diferentes. El desarrollador o industrial (normalmente, el patrocinador) debe haber establecido a priori el perfil del producto que desea alcanzar en función del desempeño de los productos disponibles en el mercado para tratar la patología en cuestión. Para cuando hayan finalizado los estudios de fase II, los

responsables deben estar en condiciones de decidir si los resultados alcanzados hasta allí con el producto en desarrollo ameritan su continuación hacia los estudios de fase III. En Estados Unidos, llegado a este estadio, la FDA organiza una reunión con el desarrollador/industrial para revisar técnicamente los planes de este último.

- **Estudio de fase III (ensayos clínicos):** estudios de confirmación terapéutica con los cuales se pretende corroborar la evidencia preliminar observada en los estudios previos y demostrar el beneficio terapéutico y la seguridad del producto en desarrollo. Estos estudios representan la base para la solicitud del registro sanitario y la futura comercialización del producto. El perfil de los pacientes participantes es más amplio y sus resultados deben proveer la evidencia necesaria para sustentar las instrucciones de uso del producto. El tiempo de seguimiento debe ser suficientemente prolongado; por ejemplo, tratamientos crónicos deben ser confirmados con estudios que recojan información por tiempos prolongados.

- **Estudio de fase IV:** estudios realizados con posterioridad a la comercialización del producto, siempre dentro de la indicación registrada. Son estudios que no fueron considerados necesarios para su registro sanitario, pero que pueden optimizar su aplicación. Por ejemplo, pueden estudiar interacciones medicamentosas que no se planearon durante el desarrollo del producto o estudios que respondan a una necesidad de estudiar mejor la dosis-respuesta o cualquier otro aspecto, siempre y cuando tengan objetivos científicamente válidos.

- **Evento adverso:** incidente perjudicial causado a un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le administró un fármaco, pero que no necesariamente guarda relación con este tratamiento. Puede ser cualquier signo desfavorable y no intencional (incluyendo hallazgos anormales del laboratorio),

síntoma o enfermedad asociados inicialmente con el fármaco en investigación, pero que no necesariamente están relacionados.

- **FCD (CRF):** documento impreso o electrónico diseñado para registrar toda la información de cada sujeto del estudio, requerida según el protocolo para ser reportada al patrocinador.

- **Inspección:** Evaluación independiente y sistemática de documentos y actividades relacionadas con el estudio para determinar qué actividades fueron realizadas y qué datos fueron recopilados, analizados y reportados según el protocolo, los Procedimientos operativos estándar del sponsor, las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos de las leyes regulatorias.

- **Institución o establecimiento:** entidad, agencia, instalación médica u odontológica, pública o privada, donde se conducen ensayos clínicos.

- **Investigador:** persona responsable de conducir un ensayo clínico en el lugar del estudio. En casos en los que la investigación es realizada por un equipo, se considera investigador principal al líder responsable del equipo.

- **Monitoreo:** acto de supervisar el progreso del ensayo clínico y cerciorarse que está siendo conducido, los datos recopilados, analizados y reportados según el protocolo, los procedimientos operativos estándar, las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios que apliquen.

- **Participante vulnerable:** sujeto cuya disposición a participar en un ensayo clínico puede estar influenciada por expectativas, sean justificadas o no, tales como beneficios asociados a la participación o desatención como represalia de los miembros del equipo en caso de no aceptar.

- **Patrocinador:** individuo, compañía, insti-

tución u organización que toma la responsabilidad para la iniciación, el manejo y/o el financiamiento del ensayo clínico.

- **Producto en investigación (test article & investigational new drug):** forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que está siendo evaluado o usado en un ensayo clínico. Se incluyen productos con autorización de mercadeo cuando son usados o armados de una manera distinta a la forma en que fueron aprobados, o cuando son usados para una indicación distinta a la aprobada, o cuando son usados para obtener mayor información respecto al uso aprobado.

- **Protocolo:** documento que describe el (los) objetivo(s), el diseño, metodología, consideraciones estadísticas y la organización del ensayo clínico. Usualmente también describe los antecedentes y la justificación del ensayo clínico (pero pueden referenciarse como documentos anexos).

- **Reacción adversa:** respuesta nociva y no intencionada producida por la administración de una droga y que ocurre con las dosis normalmente usadas en los humanos para la profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica.

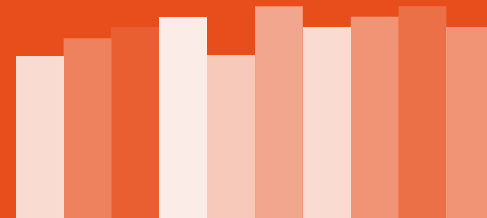
- **Reacción adversa inesperada:** reacción adversa de naturaleza o severidad que no coincide con la información disponible aplicable al producto.

- **Riesgo mínimo:** posibilidad de daño o molestia efecto de la investigación no es mayor de lo que se presenta ordinariamente en la vida cotidiana, durante una evaluación médica de rutina o pruebas psicológicas o educativas.

- **Voluntario humano (human subject):** individuo que participa voluntariamente en un ensayo clínico, bien sea para recibir la intervención en estudio o el control.

4

INTRODUCCIÓN



PERSPECTIVA HISTÓRICA

En los 68 años que han transcurrido desde el ensayo clínico del *Medical Research Council* (MRC), este diseño experimental se fue perfeccionando y sus aplicaciones aumentando, al punto de transformarse en el método fundamental e irremplazable de las agencias reguladoras de medicamentos para sustentar el proceso de autorización de comercialización de fármacos. Las autoridades sanitarias de los países que han adoptado el concepto de medicina y políticas públicas basadas en evidencia han subrayado también su importancia y han decidido dirigir parte del financiamiento de la investigación en salud a este tipo de diseño metodológico que permite la toma de decisiones sustentadas en pruebas robustas y no, como en el pasado, en opiniones de expertos o principios de autoridad sujetos a gran subjetividad.

HISTORIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Para profundizar en los aspectos históricos y en los fundamentos de la necesidad de los ensayos clínicos, recomendamos el sitio web de la James Lind Library. Se puede leer en varios idiomas, incluido el español. En el sitio encontrarán en imágenes los textos originales antiguos y modernos de la historia de la investigación clínica. Los principios fundamentales de los ensayos clínicos están explicados en lenguaje simple, por autores seleccionados. Los textos son cortos y pueden ser leídos en cualquier orden. La navegación se torna agradable gracias a una buena iconografía.

<http://www.jameslindlibrary.org/>

DEFINICIONES

Es posible encontrar una definición de ensayo clínico ligeramente diferente en cada texto que trate este tema, pero todos coinciden en lo fundamental: lo que diferencia al ensayo clínico de cualquier otro diseño de investigación es que la exposición a la intervención o tratamiento que se pretende evaluar es asignada a los pacientes mediante un procedimiento externo independiente y neutro, idealmente mediante una secuencia aleatoria, de manera tal que el médico investigador no lo decida basándose en su juicio clínico o personal. Para que esto sea posible y aceptable el médico investigador y su equipo deben encontrarse en situación de "equipoise" (equilibrio), esto significa que deben considerar igualmente justificable tratar a los pacientes con el tratamiento experimental o con el tratamiento control; en otras palabras, consideran que no se ha comprobado, en el estado actual del conocimiento, que un tratamiento sea mejor que el otro o, dicho de otro modo, que la razón riesgo/beneficio sea claramente favorable a uno de ellos.

Para evitar confusiones es útil referirse a Grimes y Schulz quienes propusieron en 2002, en un artículo en *The Lancet*, una taxonomía de la investigación clínica que deja lo anterior muy claro. La investigación clínica se dividiría en lo que ellos llaman "dos reinos separados": uno, los estudios que son experimentales y otro, los que son observacionales. Las aguas se separan, respectivamente, según si el factor de "exposición" (ejemplo, el tipo de tratamiento) es asignado artificialmente por el equipo investigador o es asignado naturalmente siguiendo la práctica clínica habitual.

A pesar de ello persiste cierta confusión pues el término "ensayo clínico" se utiliza indistintamente, en particular, en el área de desarrollo de nuevos fármacos, para referirse a estudios de fase temprana, como son los estudios de fase I y algunos de fase II, cuyos objetivos son más bien exploratorios y donde, en general, no hay un tratamiento control (ver recuadro). Algunos autores, prefieren denominar "estudios clínicos" a estos últimos y reservar el término "ensayo clínico" o "ensayo terapéutico" para los ensayos clínicos controlados de fase III. Los estudios de Fase preclínica I, II, III y IV se definen en detalle más adelante.

Vale la pena recordar que este Manual se focaliza exclusivamente en los ensayos clínicos de fase III, que se realizan con el fin de evaluar fármacos, sean ellos sintéticos, biotecnológicos, fitofármacos o cualquier compuesto que pretenda reivindicar una propiedad preventiva, diagnóstica o terapéutica. El Manual se diseñó para ayudar y orientar a los investigadores con el fin de mejorar la calidad de los ensayos clínicos conducidos en Chile, particularmente en sus aspectos operacionales y organizacionales, pero no puede ser una guía para la definición de la estrategia de desarrollo de las fases tempranas. Por ejemplo, no puede ayudar a definir, para un producto específico, cuál será la primera dosis en humanos, o la manera de establecer la máxima dosis tolerada, o escoger entre varias dosis eficaces cual será la que se utilizará en los estudios de fase III, etc.

La estrategia de desarrollo de un fármaco es el producto de la confluencia de varias disciplinas y de la experiencia acumulada en los últimos decenios por las industrias del ramo, lo que no compete analizar en este Manual.

DEFINICIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

En el texto ya referido de Friedman, Furberg y DeMets, se define ensayo clínico como un "estudio prospectivo, que compara el efecto y la utilidad de una intervención con una de control, en seres humanos".

La agencia reguladora de medicamentos (FDA) de los Estados Unidos define Ensayo/Estudio Clínico* como "Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia."

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>

* La traducción oficial dice solo Estudio Clínico, pero el original en inglés dice *Clinical Trial/Study*.

ETAPAS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

- **Estudios preclínicos:** La evaluación de una nueva intervención requiere siempre del estudio de una fase preclínica en la que se evalúa la seguridad en modelos animales o *in vitro*. Son estudios realizados en el laboratorio, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), y solo una vez demostrada la inocuidad de la terapia puede autorizarse el inicio de estudios en seres humanos, etapa en la cual deberán cumplir varias fases del estudio (I, II y III), previas a su comercialización.

- **Estudios en Fase I:** Su objetivo principal es evaluar la seguridad de un medicamento o intervención. Para esto se estudian los mecanismos de acción de la nueva terapia (farmacocinética y farmacodinamia, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad), los rangos de dosis tolerados y la dosis apropiada. Este tipo de evaluaciones son realizadas en sujetos sanos, utilizan un "n" pequeño (por lo general menos de 200 sujetos) y tienen tiempos de seguimiento relativamente cortos (12 a 18 meses). Por consideraciones éticas, los estudios de terapias para la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y Cáncer, son realizados en pacientes que padecen la enfermedad. Por lo general, en esta fase no son considerados los comparadores o grupo control, por lo que la pregunta a plantearse sería: En pacientes sanos, ¿cuál es el perfil de seguridad de la terapia X? o En pacientes con VIH, ¿cuál es el perfil de seguridad de la terapia X?

- **Estudios en Fase II:** Su objetivo principal es evaluar la efectividad y complementar el perfil de seguridad de la terapia en estudio para determinada patología. Esta fase a su vez puede clasificarse en 2 etapas:

- **Ila.** En la que se busca evaluar el perfil de seguridad y actividad de la nueva inter-

vención. Es decir, se pretende conocer la biodisponibilidad y acción de la intervención sobre la patología que se estudia.

- **Ilb.** Es una etapa cuyo objetivo es comparar la efectividad de la nueva terapia contra un comparador que puede ser placebo o, en caso de que exista, la terapia estándar para la patología en estudio. Se busca conocer si la nueva terapia es similar o mejor a la(s) existente(s). En esta fase, la intervención es realizada en pacientes con la enfermedad para la que se estudia la nueva terapia y se contempla la inclusión de controles o comparador. Por lo tanto, se integra, además, el concepto del "cegamiento" (u "ocultamiento") para incrementar la validez interna del estudio. En ella se pretende también afinar los conceptos de biodisponibilidad, dosis óptima, dosificación y régimen de tratamiento. El número de sujetos incluidos en el estudio debe ser mayor que en la fase I (300 a 500) y el tiempo de seguimiento de los pacientes oscila entre 1,5 y 2,5 años. Los criterios de inclusión de los sujetos son muy específicos procurando, además, obtener cohortes de pacientes homogéneas.

Las preguntas de investigación en esta fase tienen un esquema más acorde a la estrategia PICOT (Acrónimo que representa los conceptos de Población-Paciente, Intervención-Exposición, Comparación-Control, Outcome-Resultado, Tiempo del estudio y del seguimiento de los pacientes o sujetos) y son de la forma: ¿Cuál es la efectividad y/o seguridad de la terapia en estudio comparada con la terapia estándar en pacientes con una enfermedad determinada?

- **Estudios en Fase III:** Es la fase en que se enfoca este Manual. El objetivo principal de estos estudios es determinar, mediante la comparación con un placebo o la terapia estándar, la eficacia de la intervención en estudio para una enfermedad determinada; es posible seguir evaluando en ella la seguridad de la intervención. Esta es la

fase característica de los conocidos "Ensayos clínicos aleatorizados controlados". El número de sujetos incluidos es grande, depende de la hipótesis de investigación y puede incluir desde cientos a miles de sujetos, al igual que el tiempo de seguimiento requerido (3 a 4 años). Si los resultados son positivos a favor de la terapia en estudio, puede obtenerse el registro del producto y la aprobación para incluirlo dentro de los protocolos de tratamiento. Por lo tanto, son considerados esenciales para evaluar una nueva intervención como alternativa de tratamiento en los pacientes con determinada enfermedad.

- **Estudios en Fase IV:** Se consideran estudios post mercadeo cuyo objetivo principal es hacer una evaluación extendida de la seguridad de la terapia que, luego de la aprobación por la entidad regulatoria, está siendo utilizada en los protocolos de tratamiento. Además de buscar efectos adversos menos frecuentes, la toxicidad y la interacción con otros tratamientos -todas consecuencias que pueden aparecer luego del uso cotidiano y prolongado de la terapia- se analizan las indicaciones de esta terapia en enfermedades y poblaciones distintas a las estudiadas en los ensayos previos.

CONSEJO INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICH) SOBRE REQUERIMIENTOS TÉCNICOS RELATIVOS A LOS FÁRMACOS DE USO HUMANO¹

Una fuente de información a la cual nos referiremos frecuentemente en este Manual es el Consejo Internacional de Armonización sobre Requerimientos Técnicos relativos

a los Fármacos de Uso Humano (ICH por su sigla en inglés). Este organismo fue creado en 1990, compuesto inicialmente por las tres principales Autoridades Regulatorias: FDA, de los Estados Unidos de Norteamérica; EMA, de la Unión Europea y MHLW, de Japón, y por las Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos de las mismas tres regiones. La principal labor del ICH en estos 27 años ha sido armonizar los aspectos científicos y técnicos que son transversales en el desarrollo de nuevos fármacos, de manera tal de asegurarse que los nuevos fármacos registrados son seguros, eficaces y de calidad. Así, el *dossier* que un fabricante debe presentar ante una autoridad regulatoria para obtener la licencia de comercialización de un nuevo fármaco está compuesto de tres partes distintas: *Seguridad, Eficacia y Calidad*. Las dos primeras corresponden al dominio de la evaluación clínica y preclínica, mientras que la tercera corresponde al cumplimiento de las especificaciones técnicas farmacéuticas y que, por consiguiente, no se miden en el paciente o en el modelo animal, sino en el fármaco propiamente tal. En el sitio web de ICH se encuentran documentos imprescindibles a los que haremos referencia en su momento.

Para facilitar la comprensión de lo que sigue más adelante, aconsejamos leer el documento "*GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS - E8*", (12 páginas) que se puede consultar en internet y "descargar" desde el link:

<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/general-considerations-for-clinical-trials.html>

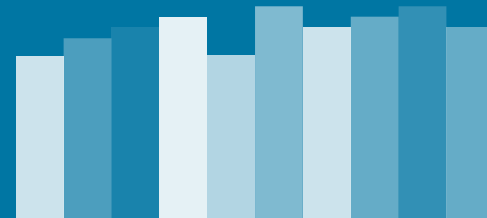
¹ <http://www.ich.org/home.html>

REFERENCIA

- ¹ Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 2002 Jan 5;359(9300):57-61.
² Lawrence M Friedman, Curt D Furberg, David L DeMets. *Fundamentals of Clinical Trials*. Springer New York 2003.
³ JP Le Floch, L Perlemuter. *Essais thérapeutiques et études cliniques*. Masson, Paris 1995.

5

■ ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA MEDIANTE ENSAYOS CLÍNICOS



PRINCIPIOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN SERES HUMANOS

La ética de la investigación científica es un pilar fundamental de todo estudio que se realice en seres humanos, dado que resguarda el beneficio de los pacientes por sobre las inquietudes científicas del investigador. Para la formulación, revisión y ejecución de un ensayo clínico, es indispensable conocer las normas que rigen el actuar profesional en el ámbito de la investigación, cuya finalidad es proteger valores básicos, como el respeto a la dignidad de las personas que participan en la investigación y resguardar sus derechos humanos fundamentales: el derecho a la vida, a la salud y la libertad de conciencia, entre otros. Existen directrices que guían a los investigadores para que puedan justificar públicamente el que una investigación se considere éticamente adecuada. En el Informe Belmont se establecieron tres principios: **beneficencia, justicia y respeto** por las personas, que incluía el respeto por su autonomía. Poco después, Beauchamp y Childress los especificaron en cuatro principios, separando la no maleficencia de la beneficencia: **no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia**. Si una investigación logra justificar que cumple estos cuatro principios, podemos decir que es correcta desde el punto de vista ético.

El principio de no maleficencia nos lleva a la precaución y seguridad de los sujetos, a minimizar los posibles daños y riesgos a que se someten los participantes, a asumir la responsabilidad ante eventos adversos y al no abandono de los pacientes cuando se ha demostrado la eficacia de un fármaco (Helsinki, 16-17, y CIOMS 19).

El principio de justicia nos lleva a respetar los derechos de las personas conforme indiquen las leyes, a no hacer discriminaciones injustas –especialmente en los criterios de inclusión y exclusión de participantes en el estudio– y a proteger del mejor modo a las personas

más vulnerables. Cuando la investigación se realiza en una población vulnerable, es necesario extremar las medidas de prudencia, minimizar los riesgos y maximizar los posibles beneficios. Se entiende por población vulnerable aquella que fácilmente puede ver sobrepasados sus derechos humanos o verse coaccionada a participar en la investigación: menores de edad cuando deciden sus padres; población que pudiera obtener beneficios excesivos o sentirse coaccionada: estudiantes en investigaciones realizadas por sus profesores; presos, militares, comunidades autóctonas, mujeres en situaciones especiales, etc. (Helsinki 8, CIOMS 13).

El principio de autonomía nos exige respetar la autodeterminación de las personas y realizar un correcto proceso de obtención de su consentimiento informado antes de incluir a alguien en el estudio, y respetar la confidencialidad de los datos, especialmente la identificación de los individuos incorporados al ensayo clínico (CIOMS).

El principio de beneficencia nos lleva a realizar una investigación de la mayor calidad posible, con un actuar excelente como investigadores y con compasión, empatía y solidaridad hacia las personas y comunidades sujetos de la investigación. Es hacer el mayor bien posible, durante y después de la ejecución del ensayo clínico (Helsinki 19, CIOMS 21).

Se han difundido ampliamente en Chile y en Latinoamérica los **criterios de Ezequiel Emanuel** (Ver Cuadro), los que la gran mayoría de los Comités de Ética Científicos (CEC) chilenos tienen en cuenta para la revisión y aprobación de los protocolos de ensayos clínicos. Es necesario seguir estos criterios para considerar si el proyecto es éticamente correcto y se recomienda que los investigadores expliciten en su proyecto cómo se aplica la validez social y científica del protocolo, la selección equitativa de los sujetos a estudiar, la relación riesgo-beneficio favorable, y cual CEC va a efectuar la revisión independiente.

Requerimientos para considerar éticamente correcto un proyecto de investigación Ezequiel Emanuel

- 1) **Relación de sociedad colaborativa:** involucrar a la comunidad donde se realiza la investigación.
- 2) **Valor social o científico:** evaluación de una intervención que signifique beneficios para la comunidad en que se realiza, o que aporte nuevos conocimientos. Proporcionalidad con los recursos disponibles.
- 3) **Validez científica:** rigurosidad del método científico que asegure la validez de los resultados.
- 4) **Selección equitativa de sujetos:** no inclusión de sujetos vulnerables en una investigación con riesgos; beneficios no preferentes para los más privilegiados de la comunidad.
- 5) **Relación riesgo-beneficio favorable:** minimización de los riesgos. Los riesgos para el individuo son proporcionales a los beneficios para el individuo y la sociedad.
- 6) **Revisión independiente:** revisión por personas no vinculadas ni afectadas por la investigación.
- 7) **Consentimiento informado:** información y comprensión de objetivos, método, riesgos y beneficios de la investigación, así como las alternativas disponibles. Decisión libre y voluntaria de participación.
- 8) **Respeto por los seres humanos:** respetar la posibilidad de retirarse de la investigación, confidencialidad, información de nuevas alternativas o riesgos, información de los resultados.

(JAMA 2000; 283(20), 24/31 May: 2701-2711)

Describiremos los aspectos éticos de un ensayo clínico (EC) en sus distintas etapas, desde la concepción de la investigación hasta la publicación y difusión de los resultados.

ASPECTOS ÉTICOS EN LA ETAPA DE CONCEPCIÓN

Aunque en muchas ocasiones la industria farmacéutica cuenta con actividades ya estandarizadas y modelos de protocolos, el investigador debe tener en cuenta que nunca es meramente una replicación del estudio, o un mero aporte de datos nacionales a una investigación internacional, sino una aplicación a una situación concreta con unos sujetos de investigación específicos. En el estudio de factibilidad, el investigador es responsable de

adecuar bien la investigación a la situación específica: lo que puede estar bien desde la ética en un país puede necesitar modificaciones en otro, dependiendo del grado de educación de la población donde se realice el estudio, de su situación socioeconómica, de su cultura, así como del sistema de salud, de las políticas nacionales de salud, junto con la infraestructura existente, y de lo considerado como terapia estándar en materias de salud pública, entre otros asuntos. También debe comprobar que en las instituciones donde se realice la investigación se cumplen los criterios de exigencia del protocolo.

Es en este momento cuando debe plantearse la validez social y científica de la investigación proyectada.

Validez social en cuanto el ensayo clínico aporte no sólo al conocimiento científico en general, sino en particular al desarrollo de terapias que puedan ser válidas, que supongan avances en el conocimiento y tratamiento de enfermedades, que después lleguen a la población en general, y especialmente a los sujetos participantes en el estudio. El investigador, independientemente de sus intereses, éticamente no puede olvidar que el objetivo principal es avanzar en el conocimiento de un campo nuevo que aporte un beneficio social.

Validez científica es la validez de la metodología empleada, adecuada a los objetivos que pretende la investigación. Si la metodología es inadecuada, no sería ético someter a un riesgo a las personas sujetos del ensayo clínico porque las conclusiones no tendrían validez científica.

ASPECTOS ÉTICOS EN LA ETAPA PREPARATORIA

En la **conformación del equipo de investigación** es un deber ético que todos tengan la suficiente competencia profesional y capacidades científicas como para asegurar la correcta implementación del ensayo. Especialmente el investigador principal debe tener la experiencia suficiente, así como el tiempo necesario para supervisar el trabajo de todos los miembros del equipo. Cada vez es más necesario que al menos alguno de los miembros del equipo cuente con formación específica en ética de la investigación, que no suele darse en los estudios de pregrado, sino en postgrados.

Deben explicitarse los **conflictos de intereses** que puedan tener los investigadores. Un conflicto de intereses es una situación en que las relaciones del investigador con la entidad patrocinadora o ejecutora del estudio, aunque sean legítimas y secundarias, pudieran influir en cualquier aspecto de la investigación y contraponerse a los derechos

de las personas participantes, modificar la obtención de datos o la interpretación de los resultados. Para asegurar la objetividad científica con que actuará, la transparencia de su participación y el respeto por los derechos de los pacientes, cada miembro del equipo de investigación y sus colaboradores deben explicitar los beneficios económicos o académicos que recibirán al realizar el ensayo clínico, sea según el número de participantes que aportará al estudio, si trabaja a la vez con contrato o percibirá honorario de la empresa farmacéutica patrocinadora, si presta asesoría pagada o gratuita a dicha empresa, si es socio de ella, y si percibirá otros incentivos (ejemplos: viajes a congresos, cursos de capacitación, conferencias pagadas) sea al iniciar el ensayo, durante su ejecución o después de su término. Las principales instituciones reguladoras de ensayos clínicos en el hemisferio norte exigen que la declaración de conflictos de intereses se extienda por períodos prolongados (tres o cinco años) antes de iniciarse un ensayo clínico. Es fundamental entender que la declaración de uno o más conflictos de intereses no implica que ellos necesariamente influirán en el ensayo clínico, sino que es una medida elemental de transparencia que permitirá a los revisores externos del ensayo clínico y a los lectores de su publicación juzgar si hubo o no interferencia entre ellos y el documento que analizarán.

En los últimos años se ha desarrollado la **legislación chilena** que regula las investigaciones clínicas. Los Comités de Ética Científicos se organizaron mediante la Norma Técnica N° 57 del año 2001 y la investigación biomédica está regulada en la Ley 20.120 del año 2006 y en el Reglamento posterior del 2012. Existe el deber moral y legal de cumplir lo que la legislación establece, porque supone el consenso al que se ha llegado democráticamente, pese al debate que han generado algunos aspectos legales.

Aspectos éticos en la redacción del protocolo

Varios aspectos tienen relevancia ética en este momento:

La **selección justa de los criterios de inclusión** y exclusión de los participantes. El principio ético de justicia es aquí primordial. No debe haber discriminaciones injustas en la selección de los participantes. Por un lado, todos los posibles interesados deben poder participar si lo desean; por otro, no puede dirigirse la investigación solamente a personas vulnerables que corran con los riesgos.

La **evaluación correcta entre riesgo y beneficio**. Los ensayos clínicos siempre implican someter a los pacientes o sujetos de investigación a uno o más riesgos. Es un deber ético **minimizar ese riesgo todo lo posible**, aunque no podamos eliminarlo por completo, y adoptar las mayores medidas de seguridad. Esto corresponde al principio ético de **no maleficencia**, que nos exige también tres actitudes claves en la investigación: **precaución, previsión de las consecuencias y responsabilidad** ante posibles eventos adversos.

No siempre se puede exigir que la investigación proporcione un beneficio directo a los sujetos que participarán en ella. Desde el punto de vista ético debe procurarse que todos los participantes se beneficien por el solo hecho de participar en el ensayo, considerando la legislación de cada país y los criterios generales que establecen las normas internacionales. Se debe tener presente que **los beneficios finales de la investigación deben siempre llegar a la comunidad** donde se realiza el ensayo clínico (CIOMS 21).

Consideraciones éticas en el protocolo del ensayo clínico.

En el protocolo o proyecto de la investigación no basta decir que "se obtendrá el consentimiento informado" de los sujetos en que se realizará el ensayo clínico. El

documento "**Consentimiento informado**" de cada uno de los sujetos participantes debe estar permanentemente disponible para revisión interna y externa, y se debe elaborar contando con todos los elementos éticos pertinentes a la investigación, sobre los que el investigador debe reflexionar.

Redacción del formulario de consentimiento informado.

La redacción del formulario de consentimiento informado para un ensayo clínico es una actividad que debe iniciarse una vez que el protocolo está suficientemente avanzado en sus líneas generales, pues se trata de redactar un documento que explique en palabras no técnicas la necesidad de realizar el ensayo clínico, los potenciales riesgos y beneficios y las actividades y compromisos que este involucra para el paciente, entre otros temas que vamos a ir exponiendo a continuación.

Algunos Centros con experiencia previa en ensayos clínicos y que han desarrollado **Procedimientos Operativos Estándar (POE)** pueden tener una lista de verificación (check list) o una plantilla con los encabezamientos indicando los temas que deben ser abordados. Esto ayuda a no olvidar algún aspecto importante, también permite ocupar frases ya utilizadas y que resultaron adecuadas para comunicar a los voluntarios algunos conceptos difíciles de explicar (por ejemplo, la aleatorización, el ciego, el placebo).

BPC establece que el formulario de consentimiento informado, al igual que la conversación con el voluntario potencial, debe abordar 20 contenidos, lo que no hace fácil la tarea de redactar un documento simple y fácil de leer. Las Pautas de CIOMS proponen un listado de 26 contenidos para ser abordados por el consentimiento informado. La mayoría de ellos se superponen con los indicados por BPC ICH-E6, que nació en el año 1990 en lugares con una industria local

desarrollada, tales como Japón, EE.UU. de NA y Europa. CIOMS¹ propone otros contenidos que tengan más en cuenta la situación de los países latinoamericanos.

Por ejemplo, en la Pauta 5 CIOMS propone:

- **En el punto 12:** indicar "si cualquier producto o intervención de efectividad y seguridad comprobadas por la investigación estará a disposición de los sujetos después de haber completado su participación en la investigación, cuándo y cómo estará disponible, y si se espera que paguen por él". Aquí cabe recordar que la Ley 20.850 "Ricarte Soto" estipula en su Artículo 111 C "El paciente sujeto de ensayo clínico tendrá derecho a que, una vez terminado éste, ... [el patrocinador]... le otorgue sin costo para el paciente la continuidad del tratamiento por todo el tiempo que persista su utilidad terapéutica, conforme el protocolo de investigación respectivo".

- **En el punto 20:** indicar "si pueden desarrollarse productos comerciales a partir de muestras biológicas y si el participante recibirá beneficios monetarios o de otra índole por el desarrollo de aquellos"

- **En el punto 25:** indicar "si el derecho a compensación está garantizado, legalmente o no, en el país en el que se invita al potencial sujeto a participar en la investigación".

Los criterios que debe cumplir el consentimiento informado se han explicitado en Chile en diversos textos legales: Res. Ex ISP 460 BPC, Norma Técnica N° 57, Ley 20.120, Decreto 114, Circular A15. En las pautas y estándares para la acreditación de los Comités de Ética, que se ha llevado a cabo en estos últimos años, aparecen los elementos indispensables que debe tener el

consentimiento informado y que los Comités deben revisar (Resolución exenta N° 403, de fecha 11 de julio 2013, del Ministerio de Salud mediante la cual se aprobó la Norma General Técnica N° 151 sobre estándares de acreditación de los Comités Ético Científicos):

- Título del ensayo clínico.
- Patrocinador.
- Explicación de la investigación.
- Enunciación del derecho a no participar o retirarse del estudio.
- Información de los aspectos de la atención médica que tienen relación con la investigación.
- Justificación, objetivos y procedimientos, con su naturaleza, extensión y duración.
- Tratamiento propuesto y justificación del uso de placebo, si lo hubiera, junto con sus criterios de utilización.
- Responsabilidades, riesgos y eventos adversos posibles.
- Beneficios esperados para el sujeto y la sociedad.
- Beneficios y riesgos de los métodos alternativos existentes.
- Usos potenciales de los resultados de la investigación, incluyendo los comerciales.
- Garantía de cuidado.
- Garantía de acceso a toda información nueva relevante.
- Garantía de protección de privacidad y respeto de confidencialidad en el empleo de los datos personales, con mención a la metodología a usar para ello.
- Garantía de cobertura de los gastos generales por la participación en la investigación y las compensaciones que recibirá el sujeto.
- Garantía de seguro para una indemnización por eventuales daños ocasionados por la investigación.
- Teléfono de contacto del investigador y del CEC que aprueba la investigación.

ASPECTOS ÉTICOS EN LA ETAPA DE EJECUCIÓN

Un punto importante es cómo obtener correctamente el consentimiento informado. Es un proceso de información al paciente o al sujeto de investigación que termina con las firmas del documento, por el sujeto que ingresará al protocolo de investigación y por el investigador principal. Como criterio ético general, es el investigador principal y no el personal auxiliar de la investigación, el que debe dar la información y responder cualquier pregunta o duda que surja de los participantes. También se necesitará solicitar de nuevo el consentimiento si varía algún aspecto del protocolo.

En el archivo y almacenamiento de toda la documentación esencial del EC es importante resguardar la confidencialidad, conforme a lo indicado en la legislación chilena. En la mayoría de las investigaciones será necesario "encriptar" (codificar) los datos de identificación de los sujetos que participan, de forma que no se den a conocer sin su permiso expreso. En algunos casos, en que se puede necesitar conocer esos datos para una posterior intervención con el paciente -por ejemplo, en estudios genéticos, o cuando un ensayo demuestra la eficacia de un nuevo medicamento- el investigador principal debe tener la posibilidad de decodificar la información de cada participante.

Como es necesario utilizar la información contenida en la historia clínica ("ficha clínica") del paciente, se debe contar con el consentimiento explícito del paciente, expresado ante notario, según la indicación del artículo 28 de la Ley de Derechos y Deberes de las Personas en la atención en salud, y el Ordinario A15 3392 del MINSAL. En casos en que se realicen investigaciones observacionales retrospectivas con fichas clínicas y exista imposibilidad de obtener el consentimiento de cada paciente, el Comité de Ética Científico puede dar ex-

cepcionalmente permiso para realizarlo, con la autorización también del director de la institución que custodia las fichas clínicas.

Siempre prima la seguridad y el mejor interés del paciente, por el derecho constitucional a la atención en salud, sobre los objetivos de la investigación, que son habitualmente privados, por lo que, si se producen efectos adversos no deseados, deberá retirarse a ese paciente o detener toda la investigación (Helsinki). Asimismo, si se producen resultados favorables a la eficacia del fármaco, deberá procurarse lo antes posible que esté disponible para los pacientes participantes, en los términos que establezca la legislación.

En las pautas de acreditación de los CEC, punto 10.1 (Ordinario A15 3392 del MINSAL) se establecen cuáles son los compromisos de los investigadores con el CEC cuando presentan un proyecto para la aprobación y durante la realización del mismo:

- Declaración ante el CEC de los potenciales conflictos de intereses.
- Comunicación de eventos adversos en la forma más rápida posible al CEC y al patrocinador.
- Reporte al CEC de cualquier desviación del protocolo.
- Utilizar el consentimiento informado autorizado por el CEC.
- Reportar informes de seguimiento para el CEC en la periodicidad establecida.
- Reportar el informe final de término del estudio.
- En caso de suspensión de un estudio, se comunica al CEC, enviando informe con los resultados obtenidos, las razones de suspensión y el programa de acción en relación con los sujetos participantes.
- El Investigador Principal es responsable de: a) la conducción de la investigación, pudiendo delegar funciones, pero nunca su responsabilidad la delegación se registra por escrito; b) el proceso de consentimiento informado se lleve a cabo de tal forma

¹ Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Ginebra 1993.

que promueva la autonomía del sujeto, asegurándose que éste logró entender la investigación, sus riesgos y probables beneficios; c) no tomar a su cargo un número de estudios, que le impidan asumir la responsabilidad del estudio en forma total; d) se encarga de que los datos entregados sean íntegros y confiables, cumpliendo con el protocolo autorizado.

ASPECTOS ÉTICOS EN LA ETAPA DE CIERRE Y PUBLICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

La redacción del manuscrito y su envío para publicación deben hacerse según acuerdos preestablecidos.

En la **redacción del artículo** donde se recojan los resultados de la investigación, es necesario declarar los potenciales conflictos de intereses de los investigadores, explicitar la participación de cada uno en la investigación y en la redacción del artículo y, muchas veces, agregar una declaración expresa de la originalidad y veracidad del texto enviado. Se trata de evitar, por un lado, la publicación de datos falsos, inventados o erróneos de una investigación y, por otro, asegurar que son los autores originales los que redactan el artículo y que no se ha realizado plagio de otras investigaciones o trabajos ya publicados.

Una vez publicados los resultados de la investigación en una revista especializada o de otra forma, se enviará también copia al CEC para terminar así el proceso con la institución en que se realizó.

Bibliografía:

Beauchamp T, Childress J. Principios de ética biomédica. Masson, 1999, traducción de la 4a edición inglesa.

CIOMS. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Ginebra, 2002. Traducción por el Programa Regional de Bioética OPS/OMS, Santiago, 2003.

Kottow M (Editor) Bioética e investigación con seres humanos y en animales. Ponencias del Taller organizado por el Comité Asesor de Bioética de CONICYT, noviembre 2005. Santiago, 2006.

Lolas F (Editor) Diálogo y cooperación en salud. Diez años de Bioética en la OPS. Unidad de Bioética OPS/OMS, Santiago, 2004.

Lolas F, Quezada A (Editores) Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Programa Regional de Bioética OPS/OMS, Santiago, 2003.

Lolas F, Quezada A, Rodríguez E (Editores) Investigación en salud. Dimensión ética. CIEB Universidad de Chile, Santiago, 2006.

Nuffield Council on Bioethics. Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollo. El resumen, las conclusiones y las recomendaciones. Londres, 2002.

6

NORMATIVAS NACIONALES RELATIVAS A LA INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS

NORMATIVAS NACIONALES RELATIVAS A LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

La Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud tiene una Oficina de Bioética. En el sitio web del Minsal (www.minsal.cl) se puede buscar información en el menú "Temas de Salud", el link a "Bioética". Aquí se encuentra información muy útil como, por ejemplo, la lista de los CEC acreditados; hay una pestaña "Normativas" con textos legales relativos a la investigación en seres humanos. En "Documentos de Interés" están los textos de referencia sobre ética de la investigación, ya comentados, y otros atinentes.

No existen todavía cursos dedicados a capacitar investigadores según las normativas nacionales sobre la investigación clínica. El único camino disponible es leer los textos legales señalados a continuación y, eventualmente, hacerse asesorar por un abogado interesado en el tema. Los CEC tienen entre sus miembros un abogado, por lo que, en caso de duda sobre la interpretación de un texto legal, se puede consultar al CEC. También existe el recurso de dirigirse a la Oficina de Bioética del Minsal, que cuenta con un comité asesor (la CMEIS, Comisión Ministerial de Ética de Investigación en Salud).

NORMATIVAS APLICABLES A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

A continuación presentaremos, según su orden cronológico de publicación, las normativas que el investigador y su equipo deben conocer. La única ley cuyo ámbito de aplicación es exclusivamente la investigación biomédica es la Ley 20.120, por lo que se recomienda su lectura in extenso, al igual que su Reglamento que se encuentra en el Decreto 30 de 2013 del Minsal. Respecto a las otras, se resaltan y copian textualmente (entre comillas) los artículos relacionados con la investigación clínica. La Ley 20.850 –"Ricarte Soto"– es muy reciente y su entrada en vigor precisa

de los respectivos reglamentos que están todavía en preparación, al momento de redactar este Manual.

Norma Técnica #57.

Ley 19.628:

Sobre la protección de la vida privada: Promulgada en el año 1999, esta ley regula el tratamiento de los datos de carácter personal almacenados por organismos públicos o particulares en registros o bancos de datos. La ley tiene una aplicación muy amplia. En el ámbito privado se aplica, por ejemplo, al tratamiento de información contenida en bancos de datos de carácter económico, financiero, bancario o comercial y también se aplica, en el ámbito público, por ejemplo, a la administración de justicia.

Lo que hace que la Ley 19.628 sea atinente a la investigación clínica es que define un concepto que llama "datos sensibles" como "aquellos datos personales que se refieren a las características físicas o morales de las personas o a hechos o circunstancias de su vida privada o intimidad, tales como los hábitos personales, el origen racial, las ideologías y opiniones políticas, las creencias o convicciones religiosas, los estados de salud físicos y psíquicos y la vida sexual". En el artículo 10, la Ley establece que "No pueden ser objeto de tratamiento los datos sensibles, salvo cuando la ley lo autorice, exista consentimiento del titular o sean datos necesarios para la determinación u otorgamiento de beneficios de salud que correspondan a sus titulares". La Ley define el concepto "procedimiento de disociación de datos" como "todo tratamiento de datos personales de manera que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona determinada o determinable". La Ley define el concepto, pero no lo utiliza en el resto de su texto, lo que permitiría comprender mejor su aplicación. Es importante reconocer la diferencia entre "datos anónimos", "anonimizados", "codificados (código simple o doble)" y los "datos identificables".

Ley 20.120:

Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe la clonación humana: Promulgada en el año 2006 (después de nueve años de debates) es la única ley dedicada exclusivamente a la investigación donde participan seres humanos. Por ello es de lectura obligatoria en su integridad.

Esta ley confirmó el rol, consagrado hace más de 60 años, de los Comités Ético Científicos y del consentimiento informado para la protección de las personas que participan voluntariamente en investigaciones clínicas. Además, exige la autorización expresa del director del establecimiento, previo el informe favorable del Comité Ético Científico que corresponda.

Los contenidos de la Ley 20.120 están desarrollados y complementados en su Reglamento, publicado el 19 de noviembre de 2011 según el Decreto 114, más tarde modificado por el Decreto 30, del 14 de enero de 2013, ambos de la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud (<http://bcn.cl/1x5ae>).

Ley 20.584:

Regula los Derechos y Deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud: Promulgada en el año 2012 (después de más de ocho años de debates), apunta al derecho de las personas a recibir, en su atención en salud, un trato digno y respetuoso en todo momento y circunstancia.

Esta ley aborda asuntos relativos a la investigación clínica en 4 de sus 39 artículos.

TÍTULO II. Párrafo 5° De la reserva de la información contenida en la ficha clínica

Artículo 12: Corrobora lo indicado anteriormente sobre los datos sensibles: "Toda información que surja, tanto de la ficha clínica como de los estudios y demás docu-

mentos donde se registren procedimientos y tratamientos a los que fueron sometidas las personas, será considerada dato sensible, de conformidad con lo dispuesto en la letra g) del artículo 2° de la Ley N° 19.628."

Artículo 13: Restringe el acceso a la información de la ficha clínica al personal de salud directamente relacionado con la atención de salud de la persona: "Los terceros que no estén directamente relacionados con la atención de salud de la persona no tendrán acceso a la información contenida en la respectiva ficha clínica. Ello incluye al personal de salud y administrativo del mismo prestador, no vinculado a la atención de la persona. Sin perjuicio de lo anterior, la información contenida en la ficha, copia de la misma o parte de ella, será entregada, total o parcialmente, a la solicitud expresa de las personas y organismos que se indican a continuación, en los casos, forma y condiciones que se señalan:

- a) Al titular de la ficha clínica, a su representante legal o, en caso de fallecimiento del titular, a sus herederos.
- b) A un tercero debidamente autorizado por el titular, mediante poder simple otorgado ante notario.
- c) A los tribunales de justicia, siempre que la información contenida en la ficha clínica se relacione con las causas que estuvieren conociendo.
- d) A los fiscales del Ministerio Público y a los abogados, previa autorización del juez competente, cuando la información se vincule directamente con las investigaciones o defensas que tengan a cargo.
- e) Al Instituto de Salud Pública, en el ejercicio de sus facultades (inserto según el Artículo 35 de la Ley 20.850)

Las instituciones y personas indicadas pre-

cedentemente adoptarán las providencias necesarias para asegurar la reserva de la identidad del titular de las fichas clínicas a las que accedan, de los datos de médicos, genéticos u otros de carácter sensible contenidos en ellas y para que toda esta información sea utilizada exclusivamente para los fines para los cuales fue requerida."

TÍTULO II. Párrafo 7° De la protección de la autonomía de las personas que participan en una investigación científica

Artículo 21: hace referencia a la Ley 20.120 respecto a la protección de los participantes y al consentimiento informado en el marco de una investigación biomédica.

Artículo 22: hace referencia al Reglamento que emana de la Ley 20.120, el cual norma el funcionamiento de los Comités Ético Científicos y la declaración de conflictos de intereses de investigadores, autoridades y miembros de Comités. Este Reglamento fue publicado el 19 de noviembre de 2011 en el Decreto 114, y más tarde fue modificado por el Decreto 30 del 14 de enero de 2013, ambos de la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud (<http://bcn.cl/1x5a>).

TÍTULO II. Párrafo 8° De los derechos de las personas con discapacidad psíquica o intelectual.

Artículo 28: "Ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad podrá participar en una investigación científica.

En los casos en que se realice investigación científica con participación de personas con discapacidad psíquica o intelectual que tengan la capacidad de manifestar su voluntad y que hayan dado consentimiento informado, además de la evaluación ética científica que corresponda, será necesaria la autorización de la Autoridad Sanitaria competente, además de la manifestación de voluntad expresa de participar tanto de parte

del paciente como de su representante legal.

En contra de las actuaciones de los prestadores y la Autoridad Sanitaria en relación a investigación científica, podrá presentarse un reclamo a la Comisión Regional indicada en el artículo siguiente que corresponda [*Comisión de Protección de Derechos de Personas con Enfermedades Mentales*], a fin de que ésta revise los procedimientos en cuestión."

El Ordinario N°A153392 del 29 de octubre de 2012, aclara algunas dudas sobre los alcances de esta ley para no entorpecer la labor de organismos y personas en la prestación de servicios de salud a la población.

Ley 20.850:

Crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo: Conocida como "Ley Ricarte Soto", en homenaje póstumo al destacado periodista de radio y televisión, Luis Ricarte Soto Vallejos, quien impulsó esta iniciativa y falleció de cáncer el 2013. La Ley fue publicada el 6 de junio de 2015 y aborda aspectos relacionados a la investigación con fármacos en desarrollo, en los siguientes artículos:

TÍTULO V. De la continuidad de los tratamientos incorporados al sistema de protección financiera para tratamientos de alto costo
Artículo 17: Párrafo 2: "Asimismo, los pacientes sujetos de ensayos clínicos tendrán derecho por parte del titular de la autorización especial para uso provisional para fines de investigación o del titular del registro, en su caso, a la continuidad gratuita de los tratamientos recibidos conforme al protocolo de estudio, aun cuando éste haya finalizado y mientras subsista su utilidad terapéutica"

Artículo 111 A: "Los productos farmacéuticos y los elementos de uso médico para ser utilizados en investigaciones científicas en seres humanos deberán contar con una autorización especial para su uso provisional, otorgada por el Instituto de Salud Pública

conforme al presente libro.

La autorización especial para uso provisional con fines de investigación se requerirá para todo producto farmacéutico o dispositivo médico, sea porque no cuenten con el respectivo registro sanitario o bien, contando con éste, se pretenda su utilización de manera distinta a la registrada. Con todo, el Ministerio de Salud podrá establecer, mediante decreto supremo, la exención de esta exigencia a los elementos de uso médico cuya utilización no conlleve un riesgo relevante para las personas.

Para efectuar la solicitud de autorización especial para uso provisional con fines de investigación, el solicitante deberá presentar, previa aprobación conforme a lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley 20.120, el protocolo de investigación, el formato de consentimiento informado, la póliza de seguros y todo otro antecedente que establezca el reglamento.

Esta autorización especial no podrá tener una duración mayor a un año, contado desde la fecha de la resolución que la concede, y podrá ser renovada por períodos iguales y sucesivos, siempre que cumpla con los requisitos establecidos en este Código, en la Ley 20.120 y en los respectivos reglamentos. Los productos farmacéuticos y elementos de uso médico que cuenten con autorización especial para uso provisional con fines de investigación sólo podrán ser destinados al uso que la misma autorización determine, quedando prohibida su tenencia, distribución y transferencia a cualquier título o su uso de manera distinta a la registrada.

El Instituto de Salud Pública deberá llevar un registro público de todas las investigaciones científicas en seres humanos con productos farmacéuticos o elementos de uso médico autorizadas para realizarse en el país, con las menciones que señale el reglamento. Dicho registro estará sujeto a las disposiciones del artículo 7 del artículo primero de la Ley 20.285, sobre Acceso a la

Información Pública."

Artículo 111 B. "El titular de la autorización, la entidad patrocinante, el investigador principal y el respectivo centro donde se realice la investigación serán responsables de notificar al Instituto de Salud Pública y al Comité Ético Científico que corresponda, en el plazo y según la forma que establezca el reglamento respectivo, de las reacciones adversas y los eventos adversos producidos con ocasión del estudio. Asimismo, serán responsables del cumplimiento de las normas sobre farmacovigilancia y tecnovigilancia conforme al reglamento.

Un reglamento dictado a través del Ministerio de Salud regulará las materias de las que trata el presente artículo.

Artículo 111 C. El paciente sujeto de ensayo clínico tendrá derecho a que, una vez terminado éste, el titular de la autorización especial para uso provisional con fines de investigación y, con posterioridad en su caso, el titular del registro sanitario del producto sanitario de que se trate, le otorgue sin costo para el paciente la continuidad del tratamiento por todo el tiempo que persista su utilidad terapéutica, conforme el protocolo de investigación respectivo. Esta obligación afectará al titular del registro sanitario, aun cuando no haya sido el titular de la autorización provisional o haya adquirido con posterioridad el registro sanitario.

Artículo 111 D. Todo centro donde se realice investigación de productos farmacéuticos y elementos de uso médico en seres humanos deberá estar acreditado por el Instituto de Salud Pública, conforme a los estándares, exigencias y procedimientos que establezca el reglamento.

La misma autoridad será competente para la fiscalización del cumplimiento de los protocolos de investigación, de los consentimientos informados, de las buenas prácticas clínicas, de las notificaciones de reacciones

adversas y de eventos adversos y, en general, del cumplimiento de la normativa relacionada con esta materia.

El Instituto de Salud Pública tendrá libre acceso a la información relacionada con la investigación. Toda obligación de reserva contemplada en protocolos, o convenciones y documentos en general, será imponible a esa autoridad. Toda disposición en contravención a esta ley contenida en los referidos protocolos, convenciones y documentos es nula, sin perjuicio de la aplicación de las disposiciones contenidas en los artículos 89 y 91, letra b), de la Ley 19.039, de Propiedad Industrial, cuyo texto refundido, coordinado y sistematizado fue fijado por el Decreto con Fuerza de Ley N°3, de 2006, del Ministerio de Economía, Fomento y Reconstrucción.

Artículo 111 E. Los titulares de las autorizaciones para uso provisional con fines de investigación serán responsables por los daños que causen con ocasión de la investigación, aunque estos se deriven de hechos o circunstancias que no se hubieran podido prever o evitar según el estado de los conocimientos de la ciencia o de la técnica, existentes en el momento de producirse los daños. Asimismo, acreditado el daño, se presumirá que éste se ha producido con ocasión de la investigación.

La acción para perseguir esta responsabilidad prescribirá en el plazo de diez años, contado desde la manifestación del daño.

Artículo 111 F. Será obligación de los titulares de las autorizaciones especiales para uso provisional para fines de investigación de productos farmacéuticos y, o elementos de uso médico contar con una póliza de seguro por responsabilidad civil, conforme al reglamento que se dicte a través del Ministerio de Salud.

A través de un decreto supremo del Ministerio de Salud se establecerá la clase de los elementos de uso médico para cuya inves-

tigación será obligatoria la presentación de pólizas de seguro.

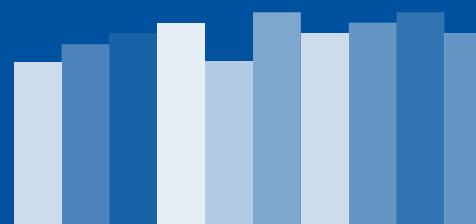
Artículo 111 G. Las infracciones de lo dispuesto en el presente Título serán sancionadas conforme a las normas del Libro Décimo de este Código y a las contenidas en la Ley 20.120, sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana.

Desde el punto de vista de este Manual, focalizado en mejorar la calidad de la ejecución y la estandarización de las actividades propias de un ensayo clínico, el aspecto más preocupante de la normativa vigente es el Artículo 13 de la Ley 20.584 –Ley de deberes y derechos– que restringe el acceso a la ficha clínica a las personas e instituciones señaladas expresamente en la ley y cuyas aclaraciones con relación al alcance, fueron descritas en el Ordinario Minsal A15/3392, en el que se especifican además otras leyes que confieren la facultad a determinados funcionarios o entidades para el manejo de datos sensibles en el registro estadístico y la protección de la salud de la población. La normativa vigente establece la imposibilidad de acceder a los datos para realizar el control de calidad que mandatan las Buenas Prácticas Clínicas en investigación clínica.

El documento sobre BPC de ICH-E6 establece en su acápite 5.15 (Acceso a los Documentos): "el patrocinador debe asegurarse, dejando constancia en el protocolo u otro documento de acuerdo, que el investigador y la institución proveerán acceso directo a los datos y documentos fuente para llevar a cabo el monitoreo, las auditorías, las revisiones del CEC y las inspecciones de la autoridad regulatoria". Sin poder verificar la exactitud de los datos capturados desde un documento fuente (al que no se tiene acceso) es imposible dar fe de la veracidad de los resultados informados en una publicación científica o en los informes requeridos por la Autoridad Sanitaria para el registro sanitario de un fármaco.

7

ETAPA DE CONCEPCIÓN



ETAPA DE CONCEPCIÓN

La primera etapa para investigar la eficacia y seguridad de una intervención es concebir la idea de la investigación. Es en esta etapa donde los investigadores identifican la existencia de una problemática, a raíz de una necesidad social o el estado del conocimiento actual, que necesita ser resuelta mediante el método científico. Es decir, se requiere la planificación de un estudio sistemático y organizado, que permita llegar a una conclusión objetiva. En esta etapa se define la pregunta que se desea responder, expresada como el objetivo de la investigación, se plantean las hipótesis de trabajo, se elige el diseño de estudio más apropiado y, además, se analiza la factibilidad del estudio.

CONCEPCIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En general, las preguntas que se plantean para el desarrollo de un ensayo clínico deben cumplir los siguientes criterios:

F: Posible ("Feasible"). Con los recursos disponibles es posible responder la pregunta que se plantea. En este aspecto debe considerarse, por ejemplo: contar con un número apropiado de sujetos que participarán en el estudio; contar con el tiempo y los recursos financieros suficientes para realizar la investigación; el investigador y su equipo deben tener una adecuada experiencia técnica para hacer el estudio.

I: Interesante. El tema planteado debe tener interés tanto para el investigador como para futuras investigaciones sobre el tema. **N: Novedosa.** Extiende, confirma o refuta el conocimiento previo en torno al tema, es original e innovadora.

E: Ética. El planteamiento debe cumplir con los criterios de las buenas prácticas y códigos éticos tanto para los sujetos que serán

sometidos a estudio como el manejo de los datos, análisis y reporte de los resultados que se obtengan.

R: Relevante. Debe plantear un tema de importancia para el conocimiento científico y, eventualmente, aportar a la mejoría o implementación de políticas clínicas y de salud pública. Se espera, además, que los resultados que buscan obtenerse, sirvan como base para planteamientos de investigaciones futuras. Una forma simple de evaluar si se cumple este criterio es preguntarse ¿"para qué" se emprenderá esta investigación?

Una vez formulada la pregunta que motiva el ensayo clínico debe aportarse la información requerida por el formato PICO-TS:

P: Población. Definir la población "blanco" ("diana" o *target*) a la que se aplicará el estudio.

I: Intervención. Identificar la intervención que se considera para el estudio.

C: Comparador. Explicar contra qué será comparada la intervención y quiénes se considerarán como grupo control.

O: Resultado (Outcome). Definir los resultados finales (*endpoints*) que se medirán en los participantes, referidos al propósito y objetivo principal del estudio.

T: Tiempo de estudio. Establecer el tiempo de seguimiento que tendrán los participantes en el estudio.

En los ensayos clínicos de fase III las preguntas de investigación son relativamente fijas: ¿Cuál es la eficacia de una terapia en comparación con otra, en el manejo de pacientes con la enfermedad z? Según la fase del ensayo clínico que nos estemos planteando, puede variar el comparador o el *outcome* o resultado, ya sea seguridad, efectividad o toxicidad tardía. Los criterios de inclusión establecidos para definir la población de estudio deben ser amplios para conseguir una mayor validez

externa; es decir, que los resultados obtenidos en la investigación puedan ser extrapolables a una mayor parte de la población cuyas características sean similares a los sujetos evaluados.

PLANTEAMIENTO Y PRUEBA DE HIPÓTESIS

Una vez que se ha establecido la pregunta de investigación, en los ensayos clínicos de fase III es esencial plantear las hipótesis de trabajo. Para ello, el investigador deberá profundizar los conceptos de hipótesis nula (H0) y alternativa (H1), prueba de una y dos colas, los errores asociados al contraste de hipótesis (Tipo I y Tipo II¹); el nivel de significación estadística, la potencia del estudio, el tipo de variable y la función de distribución del *endpoint (outcome)*; este último determinará si la hipótesis científica de un ensayo clínico será aceptada o no.

Para un diseño de igual asignación aleatoria, que compara paralelamente un *outcome* de tipo continuo μ entre dos tratamientos o intervenciones (A y B), el planteamiento de H0 y H1 está en función del objetivo del ensayo clínico. (El término "asignación aleatoria" indica asignación al azar; frecuentemente se le reemplaza por el anglicismo "randomizada", derivado de los términos *at random* y *randomizado*).

Estudios de superioridad

Si el objetivo del ensayo clínico es probar que el efecto del tratamiento o intervención A es superior a la intervención B, corresponde a una hipótesis de superioridad a una cola:

$$H_0: \mu_A = \mu_B$$

$$H_1: \mu_A > \mu_B$$

En otra situación, el objetivo del ensayo es determinar la superioridad del tratamiento A por sobre B o viceversa; es decir si hay

evidencia de una diferencia estadística, entonces H1 a dos colas es de la forma:

$$H_0: \mu_A = \mu_B$$

$$H_1: \mu_A \neq \mu_B$$

Cabe mencionar que este último tipo, no es muy usual, dado que el esfuerzo y recurso de conducir un ensayo clínico, generalmente persigue abandonar el status quo en favor de nuevo conocimiento.

Estudios de equivalencia

En los estudios de equivalencia el objetivo es probar que dos tratamientos o intervenciones (A y B) no tiene una diferencia clínicamente relevante con respecto a su μ , es decir son equivalentes; en este contexto H0 y H1 se plantean en términos de una diferencia "clínica d":

$$H_0: \mu_A - \mu_B \leq -d \quad \text{o} \quad \mu_A - \mu_B \geq +d$$

$$H_1: -d < \mu_A - \mu_B < +d$$

Para concluir equivalencia, es necesario rechazar cada componente de H0 a un nivel de significación α , para lo cual se requiere construir intervalos de confianza para la diferencia de medias a $(1 - 2\alpha)100\%$.

Estudios de no inferioridad

En el caso de los ensayos de no-inferioridad, el objetivo es demostrar que un determinado tratamiento A no es clínicamente inferior comparado con el tratamiento B. Como ocurre con los estudios de equivalencia, H0 y H1 se expresan en términos de una diferencia "clínica d":

$$H_0: \mu_A - \mu_B \leq -d$$

$$H_1: \mu_A - \mu_B > -d$$

Para concluir no-inferioridad se debe rechazar H0, y desde que esta representa un solo componente de la H0 de equivalencia implica que la prueba de hipótesis es de una cola. Operacionalmente se construye el

¹ Error tipo I: Rechazar H0 cuando ésta es realmente verdadera. Error tipo II: No rechazar H0 cuando ésta es falsa.

intervalo de confianza al $(1 - 2\alpha)$ 100%, pero se concluye no-inferioridad cuando el límite inferior de éste está por encima de $-d$.

Una forma práctica, que permite concluir igualmente en ensayos de equivalencia o no inferioridad es pensar de la siguiente forma:

Suponer que las eficacias del tratamiento activo y del tratamiento control son θ_1 y θ_0 respectivamente, si planteamos como margen de equivalencia "a %", los tratamientos son similares si el intervalo de confianza es a lo más:

$$1 - \frac{\alpha}{100} < \frac{\theta_1}{\theta_0} < 1 + \frac{\alpha}{100}$$

Habrà "no inferioridad" o equivalencia en la medida que el intervalo de confianza obtenido esté contenido en el propuesto, notar que de haber "no inferioridad" o equivalencia el intervalo de confianza contiene al 1. Si esto último no se cumpliera, la evidencia obtenida irá en contra de la "no inferioridad" o equivalencia.

Se puede profundizar sobre este punto en el ICH E10 (2000), adicionalmente ICH E9 (1998) e ICH E3 (1996), donde se explica detalladamente el análisis apropiado para estos estudios.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El propósito de calcular un tamaño de muestra adecuado en un ensayo clínico, es contar con la suficiente potencia (*power*) para rechazar H_0 cuando H_1 es verdadera. La potencia de un estudio es el complemento de la probabilidad del error tipo II ($1 - \beta$); es decir, es la probabilidad de no rechazar H_0 cuando esta es realmente falsa.

Pese a que las guías de ICH E3 e ICH E9 (1996 - 1998) establecen los lineamientos

generales para el cálculo del tamaño de la muestra, es esencial la participación activa de un bioestadístico para su cálculo. En esta etapa, de forma general, se deben seguir los siguientes pasos:

i. Definir el tipo de ensayo: superioridad, no-inferioridad o equivalencia.

ii. Seleccionar el endpoint principal del estudio, el cual debe ser acorde al objetivo principal de éste. En este mismo contexto, el cálculo del tamaño de la muestra dependerá de la escala de medición del endpoint; esto es: continua/discreta, binaria, ordinal y tiempo al evento (continua).

iii. Determinar el tamaño del efecto (*effect size*). El tamaño de la muestra se basa en cuál es el tamaño del efecto (atribuible a la intervención) que se desea encontrar; de manera que el tamaño de la muestra calculado tenga la suficiente potencia para rechazar H_0 cuando H_1 es verdadera. En este sentido, la elección del tamaño del efecto es uno de los pilares para este punto y para el contraste de hipótesis, de manera de obtener resultados concluyentes. Es altamente deseable que la elección del tamaño del efecto esté sustentada en hallazgos de estudios clínicos de fases previas o en otros ensayos clínicos. Cuando se dispone de varios ensayos, es posible estimar a priori una medida de efecto combinada ponderada por la variabilidad intra e inter estudio.

iv. Evaluar la variabilidad en la población

v. Definir el tamaño del error Tipo I (α)

vi. Definir el tamaño del error Tipo II (β)

SELECCIÓN DEL DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Los diseños de la investigación biomédica pueden clasificarse en 2 grandes grupos:

1. Estudios Observacionales: son aquellos en los que la intervención no es asignada por el investigador. Este grupo a su vez puede clasificarse según el uso o no de un grupo de comparación. Así, son estudios descriptivos aquellos que no tienen un comparador, sino que se limitan a describir los hallazgos de la muestra estudiada y son estudios analíticos aquellos que utilizan un grupo de comparación. Estos últimos a su vez, según la temporalidad de la exposición, pueden ser de tres tipos:

a. **Estudios de cohorte**, en los que la exposición antecede al evento respuesta.

b. **Estudios de caso-control**, en los que se estudian antecedentes de exposición en individuos con la enfermedad o evento.

c. **Estudios de corte transversal**, en los que la exposición y el evento se estudian al mismo tiempo.

2. Estudios experimentales: son aquellos en los que la intervención es asignada por el investigador. Según los sujetos de investigación se distribuyan en grupos al azar (aleatorio) o no se distribuyan al azar, los estudios pueden ser:

a. **Estudios controlados no aleatorizados** ("no randomizados"), en los que la asignación de la intervención no es aleatoria.

b. **Estudios controlados aleatorizados** ("randomizados"), en los que la asignación de la intervención es aleatoria. Se les conoce como "Ensayos clínicos controlados aleatorizados" (*Randomized Controlled Trials*). **Sobre este tipo de estudios está enfocado este Manual.**

Existen varios diseños para realizar un ensayo clínico controlado aleatorizado. Algunos de ellos son:

1. Diseño de grupos paralelos: emplea la comparación entre grupos. En este diseño, los participantes son asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento o de intervención

durante el periodo de estudio. Es un diseño fácil de entender, implementar y analizar, en el que además se permite que los grupos de intervención tengan un número distinto de participantes. Entre sus principales desventajas se resalta que requiere, por lo general, tamaños de muestra grandes, por lo que demanda mayores recursos financieros y humanos; cuando se establece como comparador un grupo que recibe placebo, se dificulta el reclutamiento de pacientes y, por efectos de diseño, no es posible estimar el efecto de la variabilidad de respuesta intra paciente e inter grupos.

2. Diseño factorial: es un diseño que permite responder simultáneamente dos o más preguntas en un mismo estudio. Los participantes son aleatorizados dos o más veces (según el número de terapias en estudio) a uno de los grupos de intervención. Por ejemplo, al estudiar las terapias A y B, se aleatoriza la asignación de un individuo al grupo de tratamiento A o placebo y luego se hace una nueva asignación aleatoria para el grupo de intervención B (tratamiento o placebo). La principal ventaja de este diseño es que permite optimizar el tiempo y el uso de los recursos para la investigación pues permite realizar dos o más estudios en uno; así, requiere una menor cantidad de participantes que si se intentara responder las preguntas a través de estudios separados. En este diseño es fundamental estar seguro de que no existen interacciones entre las terapias en estudio para evitar resultados con confusión.

3. Diseño Cross-Over: los pacientes reciben la terapia en estudio y el comparador en una secuencia pre determinada, mediante asignación aleatoria. Así los participantes actúan como su propio comparador. Requieren un tamaño de muestra más pequeño que el diseño de grupos paralelos y los resultados obtenidos pueden ser influidos solamente por la variabilidad intra paciente. Por lo general, es el diseño de elección en los ensayos clínicos fase I. Un aspecto importante a considerar

es que requieren que la enfermedad en estudio sea crónica y estable a lo largo de la observación, para asegurar que la condición basal del paciente es igual al inicio de ambas intervenciones. Otro requisito fundamental, es un tiempo adecuado de lavado entre intervenciones (wash out), que depende de la vida media de los fármacos en estudio. Para este diseño se recomienda un tiempo de seguimiento mayor que en el estudio de grupos paralelos.

ALEATORIZACIÓN

La aleatorización es el proceso esencial de un ensayo clínico, consiste en la asignación al azar de los sujetos a las diferentes ramas del estudio, donde la probabilidad de que el sujeto ingrese a alguna de ellas es la misma. El objetivo de la aleatorización es obtener grupos comparables en las distintas ramas, respecto a características tales como edad, género, así como otras desconocidas que pudieran alterar la comparación entre grupos.

En búsqueda de la eficacia de la aleatorización, se requiere:

1. Que el tamaño de muestra sea suficientemente grande.
2. Que se utilice un método de asignación verdaderamente aleatorio, no predecible.
3. Que la secuencia de asignación sea oculta.

Llevar a cabo la aleatorización:

1. Permite controlar el sesgo de confusión de manera que la diferencia en el resultado pueda ser atribuible a la intervención y no a otros factores.
2. Facilita que el proceso de evaluación pueda ser ciego.

Tipos de aleatorización:

1. **Simple:** es el método de asignación más simple y potente cuando el tamaño de muestra es grande. Todos los sujetos tienen la misma probabilidad de ser asignados a una de las ramas de estudio. Para esta se puede utilizar una tabla de números aleatorios o una secuencia de números aleatorios generada

por un software.

2. **En Bloque:** consiste en asignar grupos de participantes a bloques armados según todas las permutaciones posibles del tratamiento. Por ejemplo: En un estudio de 2 ramas, tratamiento A y B, se forman grupos de 4 participantes cada uno, entonces el resultado de todas las permutaciones posibles para la asignación del tratamiento para cada grupo resulta en 6 bloques: AABB, BBAA, ABAB, ABBA, BABA y BAAB. Con este procedimiento se consiguen grupos balanceados cuando el tamaño de muestra es pequeño.

3. **Estratificada:** se estratifica la población de estudio según la(s) variable(s) que pueden afectar el resultado de interés. Dentro de cada estrato, se realiza una asignación aleatoria simple o en bloque.

La ocultación de la secuencia aleatoria (OSA), se define previo a la aleatorización y es factible en todo tipo de ensayo clínico. Evita de mejor manera las preferencias del participante o del investigador en la asignación de la intervención y contribuye al control del sesgo de confusión al inicio del estudio.

CIEGO O ENMASCARAMIENTO

Es el conjunto de medidas que se toman para evitar sesgos de información que pueden inducir los investigadores y/o los participantes a lo largo del estudio, además protege la secuencia de la asignación aleatoria al tipo de tratamiento. Un ensayo clínico se puede clasificar según su grado de enmascaramiento:

1. **Abierto:** no tiene cegamiento, las personas involucradas en el estudio conocen la intervención que está recibiendo el participante.
2. **Simple ciego:** el participante o el personal que conduce el estudio, desconoce el tipo de intervención que recibe el sujeto.
3. **Doble ciego:** tanto el participante como el personal que conduce el estudio, desconocen la intervención que recibe el sujeto.

4. **Triple ciego:** el participante, el personal que conduce el estudio y el personal que analiza los resultados, desconocen la intervención que recibe el sujeto.

ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO

Esta etapa es altamente recomendada y depende del grado de incertidumbre que exista respecto a ciertos elementos claves que, de persistir, llevarían al fracaso del objetivo perseguido. Es necesario estandarizar los puntos críticos de este procedimiento y cumplir con los requisitos mínimos. La realización de un sondeo para evaluar la factibilidad de hacer o no el proyecto, implica medir aspectos técnicos, recursos humanos y financieros adecuados para el éxito del proyecto.

En el caso de los ensayos clínicos multicéntricos, esta etapa es fundamental para definir los centros de investigación que podrán cumplir con las exigencias del protocolo.

Es muy probable que no se cuente aún con un protocolo final, pero sí debe existir una **Sinopsis del Protocolo Clínico** que puede ser entregada a investigadores de otros centros, previo acuerdo de confidencialidad, cuando ello sea necesario. El acuerdo de confidencialidad es un documento de índole legal, en que las partes se comprometen a mantener la confidencialidad del tema a tratar, y que se hace necesario y requerido cuando se establece la Buena Práctica Clínica de los ensayos clínicos.

La **Sinopsis del Protocolo Clínico** (*Clinical Protocol Synopsis*) es un documento de unas 2 a 3 páginas que resume los principales elementos de un eventual futuro protocolo.

Los elementos pueden desarrollarse siguiendo el esquema conocido por su acrónimo EPI-COTS², diseñado para orientar la formulación de recomendaciones, pero que también puede ser útil para redactar la Sinopsis del Protocolo Clínico. Los elementos del protocolo abreviado, adaptando los elementos de EPICOT a los ensayos clínicos, serían:

E: de Evidencia. Abreviar la evidencia acumulada respecto al producto en desarrollo, en particular respecto a su indicación terapéutica y su tolerancia y eficacia estimada hasta este momento.

P: de Población. Describir la población objetivo (de donde derivarán los criterios de inclusión).

I: de Intervención. Describir el uso propuesto para el producto de investigación (formulación, vía de administración, posología(s) a estudiar).

C: de Comparación. Describir el producto de referencia contra el cual se comparará el producto en desarrollo. Este se debe usar según las instrucciones autorizadas en el registro sanitario de dicho producto.

O: del inglés "Outcome": Resultado o desenlace, en español. Definir precisamente el resultado principal (cómo se mide, quien y cuándo se mide).

T: de Tiempo. Determinar claramente cuánto dura la participación de los voluntarios indicando cuánto tiempo dura el periodo de tratamiento y cuánto dura el periodo de seguimiento. Indicar cuántas veces el paciente visitará el centro de investigación. Es útil presentar el flujograma de visitas en un dibujo (ver más adelante en Capítulo 8.0: Fase preparatoria, sección Redacción del protocolo de ensayo clínico siguiendo BPC ICH-E6).

² Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, et al. How to formulate research recommendations. *BMJ*. 2006 Oct 14;333(7572):804-6.

S: del inglés "*Study Type*": Tipo de Estudio, en español. Elemento opcional de EPICOT que es esencial en un ensayo clínico. Indicar aquí si se plantea un estudio aleatorizado de ramas paralelas o un estudio cruzado u otro tipo. En el caso que sea un estudio "add on", donde se continúa tratando a los pacientes con la "terapia habitual" y luego se asigna aleatoriamente el tratamiento en investigación a un grupo y no-tratamiento o placebo al otro grupo, se debe describir en qué consiste la "terapia habitual" e indicar también el tipo de ciego o enmascaramiento que se implementará y para quién. En general, indicar cualquier otra técnica propuesta para evitar introducir sesgos en el ensayo clínico.

Otro aspecto a considerar en este ítem es el cálculo del tamaño de muestra. En un ensayo clínico, debe considerarse la probabilidad de pérdidas de participantes, así el número de sujetos incluidos en el análisis (n'), podría ser menor al número calculado inicialmente (n) y, por tanto, afectar los resultados obtenidos.

Con una Sinopsis del Protocolo Clínico en mano, se pueden iniciar estudios de factibilidad en los centros pre-seleccionados. Los estudios de factibilidad pueden abordar diferentes aspectos:

- El elemento clave que debe ser evaluado en esta etapa es la capacidad de reclutamiento de los centros pues, si no se alcanza el tamaño de muestra proyectado, el estudio no tendrá la potencia estadística necesaria para demostrar la eficacia esperada y todo el esfuerzo desplegado habrá sido en vano.
- Un punto derivado del anterior es determinar si las expectativas de reclutamiento de cada centro están basadas en datos duros o en opiniones del equipo investigador. En el pasado se aplicaba un cuestionario al investigador del centro y había pocas maneras de verificar la exactitud de su opinión. En

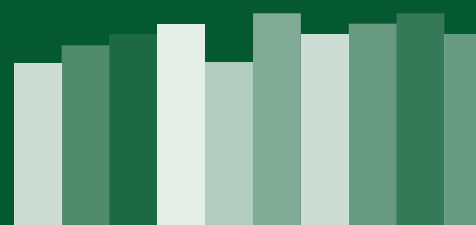
la actualidad, con el uso de fichas clínicas electrónicas y el fácil manejo de bases de datos es posible obtener estimaciones más precisas. No obstante, esta exploración de las fichas clínicas debe ser realizada por las personas autorizadas, resguardando así la confidencialidad de la información (ver más sobre este punto en Normativas nacionales relativas a la investigación con seres humanos). Existen patologías de notificación obligatoria en las que la obtención de datos para conocer la magnitud del problema es sencilla. Sin embargo, para otras patologías se recomienda realizar reuniones con especialistas, obtener datos desde los egresos hospitalarios, desde las consultas por causas definidas y de los GRD (Grupos Relacionados Diagnósticos).

- En algunos casos, el estudio de factibilidad puede hacerse a través de un estudio piloto donde se comprueban supuestos claves para el éxito del estudio. Por ejemplo, se puede medir la aceptabilidad del protocolo por los pacientes (tasa de rechazo del consentimiento informado, tasa de abandono temprano, tasa de adherencia a las visitas, etc.)
- Los estudios de la eficacia de vacunas suelen estar antecedidos por un estudio epidemiológico de campo que permite contar con tasas de incidencia más precisas, entre otras informaciones, para la planificación del ensayo clínico definitivo.

La factibilidad puede depender de muchos factores, los cuales deben ser abordados antes de emprender inútilmente acciones que demandan esfuerzo, gastos y tiempo, y expondrían a un riesgo innecesario a los sujetos de investigación. El investigador principal es el responsable de verificar cada uno de estos factores. Se recomienda hacer consultas sobre el interés o reparos éticos del estudio a las autoridades sanitarias o a cualquier otra instancia que intervendrá en la aprobación del protocolo del ensayo clínico, antes de iniciar el resto de las actividades.

8

ETAPA PREPARATORIA



Esta es la etapa principal de todos los ensayos clínicos. Tiene una duración variable, ya que depende –entre otras condiciones– de la complejidad de la patología, del tratamiento a realizar, del tipo de fármaco en desarrollo, de los objetivos fijados, así como del análisis de los resultados comunicados en estudios previos y la experiencia del equipo investigador en ensayos de este tipo.

En general, la industria farmacéutica tiene una extensa experiencia en la realización de ensayos clínicos, por lo que muchas de estas tareas están estandarizadas y cuentan con modelos prediseñados. La contabilidad (recuento de unidades) es importante para todo tipo de fármacos; sin embargo, destacaremos el ejemplo dado por los ensayos clínicos con fármacos oncológicos, para cuyo estudio se aplica un Formulario de Registro de Datos (CRF, por su sigla en inglés) que suele ser el mismo utilizable para registrar los datos demográficos, los antecedentes clínicos (propios de la patología), los eventos adversos, la contabilidad de los fármacos administrados (por ejemplo, por vía intravenosa), etc. Los CRF sólo necesitarán las modificaciones puntuales que determine el protocolo final, lo que dependerá del objetivo, criterios de inclusión y exclusión, los procedimientos y la fase del estudio. En estos casos, la preparación de los documentos necesitará menos tiempo que si se comenzara de cero. Incluso, el protocolo puede ser escrito a partir de un modelo prediseñado. La Universidad de California muestra en su sitio web modelos de protocolos para diferentes tipos de ensayos clínicos (ver en: <http://hub.ucsf.edu/protocol-development>). En base a la idea del diseño del protocolo y sus objetivos, los investigadores pueden recurrir a las herramientas ya disponibles, como ayuda en su etapa de preparación de un ensayo clínico.

CONFORMACIÓN DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Para realizar un ensayo clínico, desde su concepción hasta la difusión de los resultados, se requieren ciertas habilidades con las que el investigador debe contar desde el inicio.

Cabe destacar que en un ensayo clínico los voluntarios participantes son expuestos a un riesgo potencial, que puede ser pequeño o alto, dependiendo de la gravedad de la condición médica en estudio y del tipo de producto estudiado. Por tanto, todo el equipo responsable del ensayo clínico, ya sea el patrocinador, los monitores del estudio, el investigador principal y su equipo de ejecución y apoyo, la dirección de la institución o centro en que se realizará el ensayo clínico, como también el Comité de Ética que evaluará el estudio, deben asegurarse de poner en acción todos los medios materiales y humanos necesarios para que el ensayo clínico se realice de acuerdo con los más altos estándares éticos y técnicos, de manera tal que los voluntarios participantes no se expongan a riesgos indebidos y los resultados obtenidos sean fiables y útiles.

Cada miembro del equipo que participa en un ensayo clínico debe tener competencias y experiencia en sus áreas específicas, y capacitación en la Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice (GCP)):

- **Investigador principal** (“investigador responsable”) y **co-investigadores**: competencias médicas en la especialidad correspondiente, conocimiento en farmacovigilancia y el manejo de eventos adversos. Para los efectos de publicar los resultados del ensayo clínico, los investigadores deben conocer la Guía CONSORT (ver en: <http://www.consort-statement.org/>). Es altamente recomendable que los miembros del equipo de investigación hayan recibido una formación formal en investigación clínica: alcance temático completo en la

materia, al menos 2 horas de duración y con vigencia de 2 años.

- **Coordinadora del estudio**: formación en gestión de ensayos clínicos, preparación para auditorías e inspecciones.

- **Enfermera/o que administra el producto en investigación**: competencias profesionales en la especialidad correspondiente. Tal es el caso de los estudios oncológicos que requieren la administración de quimioterapia u otros tratamientos especializados. Tiene también funciones en la toma de muestras biológicas. Debe estar capacitada/o en Buenas Prácticas Clínicas y debidamente entrenada/o en el protocolo del ensayo clínico.

- **Farmacéutico responsable**: formación o experiencia respecto a la dispensación y logística de productos en estudio (experimental y control), y en la gestión y almacenamiento de los productos en estudio.

- **Administrador de datos**: formación especializada en el diseño de Formularios de Registro de Datos (*Case Report Form, CRF*, por su sigla en inglés) o en el diseño y gestión de sistemas de captura electrónica de datos adaptados al protocolo (*Electronic Data Capture, EDC*, por su sigla en inglés).

- **Estadístico**: formación específica en la metodología de los ensayos clínicos, redacción del Plan de Análisis de los datos y manejo de los paquetes estadísticos más habituales.

- **Asuntos administrativos**: formación o experiencia en los aspectos financieros, legales y administrativos de un ensayo clínico.

En los ensayos clínicos multicéntricos hay un Centro Coordinador que realiza ciertas tareas que son centralizadas: la aleatorización, la gestión de los datos, el registro y la comunicación de eventos adversos. En Europa, una iniciativa de coordinación entre diferentes países ha llevado a la es-

pecialización de Centros de Administración de Datos y Bioestadística, los que pasan por una acreditación muy exigente.

En la página web del Instituto de Salud Pública (www.ispch.cl), en el sitio de la Agencia Nacional de Medicamentos, se encuentra disponible la Guía sobre las Buenas Prácticas Clínicas para la ejecución de ensayos clínicos en Chile, en la que se incluyen las competencias necesarias del equipo de investigación.

CONFORMACIÓN BÁSICA DEL EQUIPO

Las competencias básicas que todo miembro del equipo de investigación debe acreditar en su CV son las siguientes:

- Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional de Armonización (GCP - ICH)
 - o GCP - ICH6
 - o *Handbook for GCP - WHO*
 - Ética de la Investigación
 - o Declaración de Helsinki, actualizada en 2013
 - o Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica - CIOMS 2002
 - Normativas nacionales relativas a la investigación en seres humanos
 - o Ley 19.628
 - o Ley 20.120
 - o Ley 20.184
 - o Ley 20.850 - “Ley Ricarte Soto”

La sola lectura de los documentos esenciales (listados aquí) no es una garantía de la correcta comprensión de los conceptos vertidos en ellos. Por ello se requiere una formación que incluya discusión de casos, actividades prácticas y una evaluación que certifique la capacitación adquirida.

La autoridad sanitaria competente podría entregar una lista de las instituciones que imparten cursos con el nivel requerido.

CAPACITACIÓN DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (ICH-E6)

El documento ICH-E6 es la referencia absoluta en la materia. Se puede bajar gratuitamente del sitio web de ICH (en inglés) y de la FDA (que tiene una versión en español, con algunos errores tipográficos menores).

El libro editado por la Organización Mundial de la Salud, *Handbook for Good Clinical Research Practice* (ver en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43392/1/924159392X_eng.pdf), es un aporte a la mejor comprensión e implementación de BPC; además, no está dirigido sólo a la investigación clínica con fármacos.

Los NIH de los EE.UU. ofrecen un curso básico de BPC que consta de 12 módulos y que representa unas 6 horas de dedicación (ver en: <https://gcp.nihtraining.com/>). Al final del curso la persona puede rendir una prueba y si contesta correctamente el 80% de las preguntas, recibe un certificado de aprobación del curso.

También existen instituciones o empresas de la industria farmacéutica dedicadas a la capacitación de profesionales que trabajan en el área de desarrollo de productos farmacéuticos. Estas capacitaciones resultan menos costosas que una formación universitaria de posgrado, pues se puede escoger en un menú de temas los que la persona considere más prioritarios para su actividad. De todas maneras, debido a los hallazgos efectuados en múltiples inspecciones, actualmente el ISP recomienda que la primera capacitación que reciba un investigador principal sea realizada en un curso presencial. Además, que el equipo de investigación sea recapitado periódicamente en BPC, recomendándose lapsos de cada dos años.

La realización de ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica transnacional ha estimulado la constitución de un mercado de trabajo compuesto por monitores de ensayos clínicos (agentes que representan a la entidad patrocinadora y que se encargan de verificar la adherencia al protocolo y la calidad de los datos generados por el centro investigador, como también la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas y la ética de la investigación) y por coordinadoras de estudio (ejercidas mayoritariamente por profesionales de la salud, tal como enfermeras, matronas u otros que son parte del equipo investigador). Los monitores y las coordinadoras son capacitados por la respectiva entidad patrocinadora, la cual tiene la obligación de asegurarse que todos entienden y adhieren al protocolo y a las Buenas Prácticas Clínicas (GCP ICH-E6).

CAPACITACIONES ESPECÍFICAS

Metodología de ensayos clínicos.

En Chile, las universidades imparten formación de postgrado en salud pública, donde se estudian brevemente los ensayos clínicos que evalúan fármacos o nuevas intervenciones sanitarias. No existe una capacitación universitaria específica, dedicada exclusivamente a los ensayos clínicos que, por su especificidad, son diferentes de los estudios observacionales.

Al realizar una búsqueda en el navegador "Google" con las palabras clave "*master clinical trials*", se encuentra una gran cantidad de sitios web de universidades que ofrecen formación conducente al grado de Magister, con programas de 2 a 3 años de duración, muchos en modalidad a distancia, conformados con módulos obligatorios y otros electivos. Otras instituciones ofrecen cursos gratuitos *online* que abordan los diferentes diseños experimentales, el tamaño de la muestra, el análisis de los datos, entre

otros temas, formación que puede ser útil para miembros del equipo que necesitan manejar los conceptos metodológicos sin necesidad de seguir una formación académica tradicional, siendo adecuada para personal de Gestión de Datos y para coordinadores de estudios. Como ejemplo, el Instituto para la Investigación Clínica y Translacional de la Universidad de Wisconsin ofrece un curso gratuito online (en inglés) impartido por el profesor DeMets, autor de un libro citado en la introducción de este Manual. Este curso tiene dos módulos, uno básico y otro avanzado (<https://ictr.wisc.edu/ClinTrialsOnlineCourse>), en los que aborda los diferentes diseños experimentales, el tamaño de la muestra, el análisis de los datos, entre otros temas.

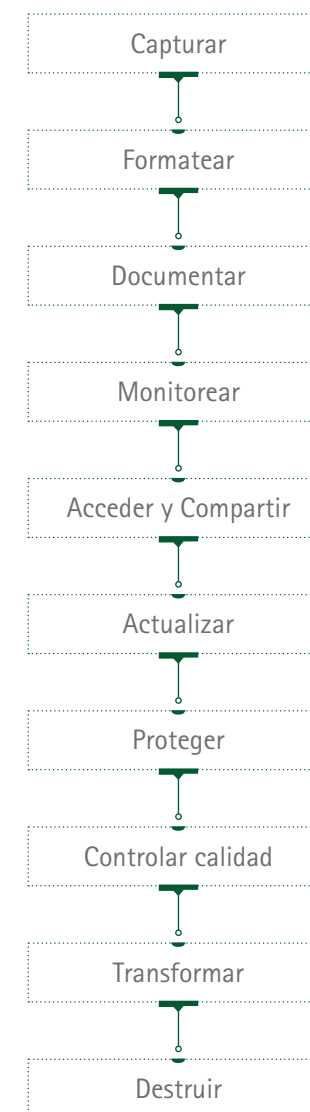
En el Reino Unido existe, desde la década de 1990, una especialidad llamada "Medicina Farmacéutica" a la que pueden acceder los médicos que se desempeñan en el área del desarrollo de nuevos medicamentos, ya sea desde la industria o la academia (ver en <https://www.fpm.org.uk/aboutus/whatispharmamed>). Su programa de estudio dura 4 años e incluye módulos sobre Asuntos Regulatorios de Fármacos, Farmacología Clínica, Estadística y Gestión de Datos, Desarrollo Clínico de Fármacos, Farmacovigilancia, entre otros.

Gestión de datos

El corazón de la calidad de la investigación, en su etapa preparatoria, reside en la redacción de un protocolo que sea científicamente sólido, viable y ético. Sin embargo, ello no garantiza el resultado esperado. La calidad de la investigación depende, en su etapa de implementación, de la correcta gestión de los datos. Los datos crudos, tal cual son obtenidos, no son analizables directamente, sino que pasan por una serie de manipulaciones, transformaciones y cambios de formato, siguiendo procedimientos operativos estándar,

lo que significa que todo debe quedar debidamente documentado y archivado. La gestión de datos implica cuidar el ciclo de vida completo de los datos:

Figura. Ciclo de vida de los datos



Esta es una disciplina prácticamente ausente de la docencia universitaria en Chile. Los institutos y los centros académicos de investigación clínica o biomédica no desarrollan estándares para el tratamiento de los datos que generan, ni enseñan las Buenas Prácticas de Gestión de Datos a sus jóvenes investigadores.

Sin ser un consuelo, es verdad que esto ha sido una realidad en todo el mundo. De hecho, a pesar del estallido frecuente y mantenido de escándalos de fraude y mala conducta científica en las universidades más connotadas, las iniciativas dirigidas a evitar estas prácticas han demorado demasiado. Un caso reciente es el de Michael LaCour, un estudiante de UCLA, que publicó un artículo en la revista *Science* el 12 de diciembre de 2014, en que llevaba como coautor a un prestigioso profesor. El artículo, que mostraba resultados sorprendentes (lo que le valió ser publicado en *Science*) en el área de las ciencias sociales, fue denunciado como fraude por un grupo de jóvenes investigadores que pusieron en duda los datos y, tras algunas averiguaciones y verificaciones, enviaron un informe a un *blog* de asuntos científicos muy leído, describiendo las irregularidades cometidas (básicamente, que las entrevistas nunca se realizaron y que LaCour utilizó una base de datos existente sobre el mismo asunto y la modificó presentándola como datos propios). El profesor que figuró como coautor del artículo, al conocer el informe enviado al *blog*, envió una retractación a la revista *Science* y reconoció no haber participado ni supervisado el trabajo de LaCour.

Lo que se conoce como Gestión de Datos o *Data Management* (DM, por su sigla en inglés) en la investigación clínica es, en realidad, un campo laboral que ha alcanzado un alto nivel de profesionalización en los países desarrollados. El personal de DM debe tener una buena formación en las tecnologías de la información y

comunicación (TIC) y en la lógica de las bases de datos dinámicas. Además, debe poder interactuar y saber comunicarse con el estadístico, el investigador clínico, el monitor clínico, el experto en farmacovigilancia, además de tener un firme sentido del rigor y comprensión de los procedimientos operativos estándar que rigen su actividad.

El diseño de los Formularios de Captura de Datos (*Case Report Forms*, CRF por su sigla en inglés) requiere habilidades mixtas provenientes del área de la concepción y lógica de bases de datos y del área clínica (definiciones, diccionarios médicos, terminología, tratamientos).

La captura de los datos desde el documento fuente puede hacerse de dos maneras: ingreso al CRF en papel o directamente al sistema de gestión de datos (*Clinical Data Management System*, CDMS por su sigla en inglés). La primera modalidad (CRF en papel) implica que los CRF deben viajar físicamente desde el centro de investigación hasta el lugar donde se encuentra el CDMS. Aquí se deben ingresar los datos del CRF en el sistema CDMS (con frecuencia hay dos digitadores que ingresan la misma información, lo que permite, al reconciliar los datos, detectar errores de digitación). Estos dos procesos (traslado físico de los CRF y digitación) son lentos y muy costosos, razón por la cual la industria farmacéutica desarrolló el CRF electrónico, el cual, al ser usado en línea, permite una serie de chequeos de errores e inconsistencias en tiempo real. Estos sistemas de Captura Electrónica de Datos (*Electronic Data Capture* o EDC, por su sigla en inglés) son hoy la regla en la industria farmacéutica pero su principal limitación es que no son aplicables en centros de investigación que no cuentan con buena conectividad a la red informática. Además, resultan caros para quien no los utiliza de manera reiterada.

En la *web* se pueden encontrar programas que son parcialmente de libre acceso, que ofrecen capacidades básicas, pero que, para usar funciones más complejas requieren capacitación y tienen un costo asociado. El problema con cualquier programa, por bueno que sea, es que se crea una dependencia con el proveedor y, en algunos casos, puede representar un riesgo de acceso no autorizado a los datos. Otra solución es contratar un programador informático que diseñe una plataforma *ad hoc* para cada estudio. La base de datos debe, por último, exportarse al paquete estadístico con el que se hará el análisis. Esto no representa una dificultad pues los paquetes estadísticos más comúnmente usados tienen funciones que hacen la transformación correspondiente, siempre y cuando se hayan respetado algunos detalles al momento de diseñar el CDMS.

Más allá de poder contar con un programa informático para crear CRF, hay que aprender los principios detrás del diseño de una herramienta de captura de datos. Existe en línea, por lo menos, un curso gratis que entrega los rudimentos de DM. El curso es impartido a través del sitio www.coursera.org por la Universidad de Vanderbilt de Estados Unidos (ir a: <https://www.coursera.org/course/datamanagement>), quien pone a disposición de los que siguen el curso, un sistema de ECD llamado REDCap, lo que hace el curso bastante práctico e interesante. REDCap es actualmente un consorcio de instituciones, en su mayoría universidades, quienes al registrarse en el consorcio pueden utilizar el programa para sus proyectos (ver: <http://project-redcap.org/>).

El grado de sofisticación de las tecnologías de la información ha llevado a crear Sistemas de Gestión de Ensayos Clínicos (*Clinical Trial Management System*, CTMS, por su sigla en inglés) que permiten no sólo el ingreso de los datos y la verifica-

PROGRAMAS DE GESTIÓN DE DATOS

Algunos programas en acceso libre ofrecen la capacidad de crear un CRF electrónico simple o con algunas funcionalidades adicionales. Entre ellos están:

- EpiInfo es un programa desarrollado por el organismo de control y prevención de enfermedades - *Center of Disease Control (CDC)* - de Estados Unidos. Se puede bajar gratuitamente y hay videos disponibles en YouTube para aprender a usar el programa.
- EpiData es un programa desarrollado por una organización danesa, sin fines de lucro, que se financia con donaciones. Está orientado a la investigación epidemiológica (la Organización Mundial de la Salud lo utiliza y promueve para su vigilancia epidemiológica - STEPS).

Se puede bajar gratuitamente en el sitio web de la OMS (<http://www.who.int/chp/steps/resources/EpiData/es/>) o en el sitio de EpiData (<http://www.epidata.dk/about.htm#about>).

ción parcial de su calidad, sino también monitorear el avance del reclutamiento y el seguimiento de los pacientes en el tiempo, generar informes de seguridad y otras funcionalidades.

Los ensayos clínicos no incluyen un número suficiente de pacientes y los pacientes incluidos no son tratados durante un tiempo suficiente para detectar todos los efectos indeseables del producto estudiado.

Gestión de Eventos Adversos y Farmacovigilancia

La guía ICH-E6 establece que el patrocinador es responsable de la evaluación permanente de la seguridad del producto en investigación y de informar a las autoridades regulatorias, así como al CEC que autorizó el estudio, cuando nuevas informaciones disponibles puedan conllevar un impacto en la seguridad de los pacientes o modificar el curso del ensayo clínico en desarrollo. El responsable último de la evaluación de la seguridad es el patrocinador, pues se entiende que el producto investigado puede estar siendo probado en estudios ejecutados por distintos investigadores, en lugares diferentes. Así, el patrocinador es el encargado de reunir todas las informaciones y redactar un informe periódico (además de poner al día el *Brochure*) resumiendo el perfil de seguridad actualizado del producto en investigación.

Sin embargo, el patrocinador depende del investigador para informarse adecuada y oportunamente de los Eventos Adversos (ver definición más abajo) ocurridos en los pacientes expuestos al producto en investigación. El documento ICH-E2A (*Clinical Safety Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting*) es la guía imprescindible para que el investigador cumpla esta tarea. En él se encuentran las definiciones básicas: qué se entiende por Evento Adverso, Reacción Adversa, Evento Esperado o Inesperado, Evento Adverso Serio. También describe las formalidades necesarias para cumplir con las obligaciones de informar a las autoridades competentes, de acuerdo con las normativas vigentes. Es un documento de 12 páginas y su lectura debería ser obligatoria para quienes participan en ensayos clínicos como investigadores, controladores o supervisores.

Todos los miembros del equipo clínico de investigación deben tener claridad respecto

a la definición de Evento Adverso, pues todos deben cooperar en su identificación y documentación, aunque su interpretación y la conducta a seguir, cuando corresponda, es responsabilidad exclusiva del médico.

- **Evento Adverso** (*Adverse Event, AE*, por su sigla en inglés) es cualquier evento médico no deseado, observado en un paciente que participa en un ensayo clínico con un fármaco, el cual no necesariamente tiene una relación de causalidad con este tratamiento.

- **Reacción Adversa a un Fármaco** (*Adverse Drug Reaction, ADR*, por su sigla en inglés) se refiere siempre a una reacción nociva y no deseada, observada en un paciente que recibe un fármaco (en general, se usa este término en relación a un fármaco registrado), utilizado a las dosis normalmente recomendadas en seres humanos y donde se sospecha que la reacción está asociada a dicho fármaco.

- **Evento Inesperado** es un evento que por su naturaleza o severidad no es coherente con la información del producto. La información oficial del producto es aquella contenida en el *Brochure*, en el caso de un fármaco en desarrollo, y es aquella contenida en las especificaciones aprobadas por la autoridad sanitaria, en el caso de un fármaco registrado.

- **Evento Adverso Serio** es cualquier evento médico no previsto que, a cualquier dosis,

- Resulta en muerte del paciente
- Pone en riesgo la vida del paciente
- Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización en curso
- Resulta en discapacidad o incapacidad persistente o significativa
- Resulta en una anomalía congénita

Los Eventos Adversos Serios deben ser informados de manera expedita al Comité

Ético Científico que supervisa el ensayo clínico y a la autoridad regulatoria según mandato de la normativa sobre la materia. La exigencia de BPC, obliga al investigador a reportar en los CRF **todos los AE**. Cuando el ensayo clínico involucra pacientes con una patología compleja, puede significar una carga de trabajo considerable, pues los pacientes pueden presentar repetidos AE, ya sean producto de la patología de base o de otra condición también presente o, incluso, de otros medicamentos concomitantes. El investigador puede no entender por qué debe reportar en el CRF un AE que considera que no tiene ninguna relación con el fármaco en estudio, pero el fundamento para esta exigencia es que el perfil de toxicidad del producto en investigación se conoce muy parcialmente al momento de realizar los ensayos de fase II o III y que, por lo tanto, se debe actuar con la mayor prudencia al momento de evaluar los AE. El perfil de toxicidad se va delineando progresivamente a medida que se van acumulando los reportes de AE de todos los pacientes expuestos en los diferentes ensayos clínicos realizados.

El papel del médico (investigador, co-investigador o encargado especial para los reportes de AE) es muy importante a la hora de detectar un AE: la lectura previa del *Brochure* le permitirá interpretar correctamente la probabilidad de que un AE esté relacionado o no con el fármaco en estudio, ya que el conocimiento de las vías metabólicas puede entregar indicios de los órganos que pueden presentar toxicidad o, simplemente, puede que el AE ya fue descrito (incluso, a veces, comprendido su mecanismo) en fases previas de desarrollo del fármaco.

Es esencial que el médico maneje algunos conceptos básicos de farmacovigilancia. Por ejemplo, saber que las *ADR* se dividen

en dos tipos: las llamadas Tipo A (por "Aumentadas") son aquellas reacciones que forman parte de las acciones farmacológicas conocidas del fármaco, y las llamadas Tipo B (por "Bizarras") son aquellas que representan una reacción nueva o inesperada. En un artículo clásico, los autores de esta clasificación presentan la siguiente Tabla que resume las características de los dos tipos de reacciones.

TOXICIDAD DETECTADA DURANTE EL DESARROLLO

Todos los años se desarrollan decenas de nuevos fármacos en el mundo. No todos llegan al mercado. Muchos productos son interrumpidos por presentar un perfil de seguridad inaceptable, el que fue detectado a tiempo (10-15% como resultado de estudios de toxicidad animal y 10-15% como resultado de reacciones adversas observadas en el ser humano).

Clasificación de las Reacciones Adversas a Fármacos (*ADR*)³

Características	Tipo A	Tipo B
Farmacología	"Aumentada"	"Bizarra"
Predecible	Si	No
Dependiente de la dosis	Si	No
Morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta

³ Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *BMJ (Clinical Research)*. 1981;282(6268):974-976.

Las reacciones Tipo A son generalmente detectadas, y su frecuencia y seriedad razonablemente definidas, durante las fases de desarrollo clínico del fármaco. Las de Tipo B responden a un mecanismo de hipersensibilidad o idiosincrático y son, por lo tanto, más difíciles de observar (por ejemplo, la frecuencia de anemia aplásica secundaria a la administración de cloranfenicol es de 1 en 6.000, la frecuencia de ictericia con halotano es 1 en 10.000), razón por la cual estas ADR son en su mayoría detectadas con posterioridad a la comercialización del producto.

No se espera que los médicos investigadores sean especialistas en el área de la seguridad de los fármacos, pues es una disciplina muy técnica y compleja, que requiere conocimientos profundos de farmacología y experiencia en identificar AE en fases tempranas del desarrollo clínico de fármacos. Sin embargo, inevitablemente, a los investigadores de un ensayo clínico de fase III se les pedirá ejercer sus habilidades clínicas de una manera que no es tan usual. Esto ocurre cuando se les solicita que juzguen el rol causal del fármaco en estudio ante la ocurrencia de un AE. El médico está habituado a practicar este **juicio de imputabilidad** cuando piensa en términos de diagnóstico diferencial ante un cuadro clínico que puede tener varias etiologías (por ejemplo, discriminar entre una hepatitis viral o una causada por toxicidad medicamentosa). No obstante, puede ser recomendable que el investigador reciba una capacitación específica en esta materia, sobre todo cuando el nuevo fármaco es el primero de una familia química o biológica a ser desarrollado.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD O IMPUTABILIDAD

Grupos de farmacólogos clínicos han intentado crear sistemas de evaluación que

permitan homogeneizar la manera cómo los médicos juzgan si un fármaco es responsable o no de un evento adverso observado en un paciente. En una publicación del año 1987⁴ los autores identificaron, en ese entonces, 23 métodos, sin que ninguno cumpliera con los criterios del método ideal.

Sin pretender ser exhaustivos en la materia ni proponer un sistema perfecto (que no existe), presentamos a continuación una lista de criterios que aparecen en la mayoría de los algoritmos propuestos, entre ellos el del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el del Formulario de Notificación de EASRI del ISP:

1. Criterios cronológicos: la historia cronológica del evento y de la exposición al fármaco es esencial para esta evaluación

- a. ¿Cuánto tiempo después de la administración del fármaco se presentó la supuesta reacción adversa?
- b. ¿La reacción adversa disminuyó y/o desapareció después de interrumpirse la administración del fármaco? Fenómeno conocido en inglés como "dechallenge".
- c. ¿La reacción adversa volvió a aparecer después de la reintroducción del fármaco? (Esto a veces ocurre por inadvertencia o en un intento de disminuir la dosis). Fenómeno conocido en inglés como "rechallenge".

2. Criterios clínicos: la historia y el examen clínico del paciente puede inclinar la balanza hacia una causa independiente del fármaco.

- a. ¿El paciente presenta una enfermedad o condición o está recibiendo un tratamiento que explique mejor la reacción observada?
- b. ¿El paciente tiene antecedentes de una reacción similar con fármacos asociados (ejemplo: pertenecen a la misma familia fármaco-química)?

3. Criterios farmacológicos: hay que indagar si lo que se sabe del fármaco en ese momento explica razonablemente la reacción observada.

- a. ¿La reacción observada es bien conocida como asociada al tipo de fármaco en cuestión?
 - b. ¿Los datos preclínicos sustentan la asociación entre el fármaco y la reacción observada?
 - c. ¿Existe plausibilidad biológica?
- ¿El metabolismo conocido del fármaco explica razonablemente la reacción observada?

Estos criterios son útiles para que el investigador haga una evaluación más fundamentada de la imputabilidad del evento observado y tome el curso de acción más acertado. Ello, a su vez, ayuda al patrocinador a recoger informaciones muy valiosas para refinar el perfil de toxicidad de su fármaco en desarrollo. En muchos casos la duda puede legítimamente persistir y el investigador debe saber que siempre puede, y debe, interrumpir el tratamiento en estudio, si considera que es necesario para asegurar la seguridad y bienestar del paciente.

EL CASO DE LA FIALURIDINA

A veces, incluso aplicando los criterios más estrictos puede resultar muy difícil desenmarañar los signos y síntomas imputables al fármaco y los que corresponden a la patología de base que se está tratando. El caso de la fialuridina (ver recuadro) es el de un fármaco desarrollado por *Eli Lilly* que presentó toxicidad hepática retardada en pacientes que la recibieron para tratar una hepatitis crónica activa persistente, de origen viral. En junio de 1993, dos estudios en curso con fialuridina fueron bruscamente interrumpidos luego que un paciente (de los 15 participantes) fuera hospitalizado con una insuficiencia hepática. Otros seis

desarrollaron toxicidad hepática en las semanas siguientes. Cinco fallecieron y dos sobrevivieron después de un trasplante de hígado. Todos los que presentaron toxicidad habían recibido fialuridina por más de nueve semanas. Los detalles pueden consultarse en el artículo publicado en el *New England Journal of Medicine* de la época. El Ministerio de Salud de Estados Unidos encomendó al IOM (Institute of Medicine) la constitución de un Comité que publicó un completo informe sobre el caso. El informe está disponible en <http://www.nap.edu/catalog/4887/review-of-the-fialuridine-fiau-clinical-trials>.

La fialuridina es un antiviral del tipo análogo nucleósido (similar a los productos de primera generación utilizados contra el VIH, como la zidovudina) cuyo desarrollo apuntó al tratamiento de la infección activa crónica por el virus B de la Hepatitis. Los estudios en animales habían sido extensos (en ratones, perros y monos), cumplieron con los estándares exigidos y no permitieron discernir una toxicidad relevante. Durante el desarrollo clínico, en total, 16 individuos sanos y 95 pacientes fueron expuestos al fármaco en estudio, en su mayoría por menos de cuatro semanas. Este fue un caso difícil de toxicidad retardada, no prevista por los resultados en animales, cuya sintomatología en los pacientes se podía confundir con la patología de base. A ello hay que agregar que el único tratamiento disponible era el interferón alfa, que producía un aumento transitorio de las enzimas hepáticas cuando el paciente comenzaba a experimentar el efecto antiviral, por lo tanto, los investigadores no se inquietaban cuando observaban un ligero aumento de estas enzimas pues pensaban que era una buena señal de que el producto estaba haciendo efecto.

⁴ Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 1987, Adverse drug events: identification and attribution Audrey Smith Rogers

Este caso ejemplifica cómo las cosas pueden ser complejas y por qué debe ejercerse máxima prudencia en este campo. La evaluación de los AE es responsabilidad del médico investigador y no puede delegarla a nadie que no tenga calificaciones médicas.

En los últimos años ocurrieron otros casos en estudios de fase I en voluntarios sanos, donde se presentaron reacciones bruscas y catastróficas, con algunos desenlaces fatales. Uno ocurrió en Inglaterra, con un anticuerpo monoclonal de la empresa *TeGenero* y el más reciente ocurrió en Francia, en enero de 2016, con un producto analgésico de la empresa *Bial*, del cual había poca información hasta ese momento. Estos eventos trágicos confirman que las reacciones adversas serias, aunque muy infrecuentes, pueden ocurrir a pesar de contar con estudios preclínicos adecuados y con un protocolo aparentemente bien concebido.

Como respuesta a estos hechos, la industria farmacéutica y las autoridades regulatorias de los medicamentos han aprendido las lecciones que se imponen. Por ejemplo, en el caso de la fialuridina, se iniciaron proyectos de investigación procurando identificar un modelo animal de daño mitocondrial hepático más adaptado a la toxicidad observada con este tipo de fármacos.

REDACCIÓN DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO SIGUIENDO BPC ICH-E6

Como ya mencionamos, el documento ICH-E6 es el texto de Buenas Prácticas Clínicas de referencia (GCP, por su sigla en inglés). El capítulo 6 de ICH-E6 es una guía detallada de las secciones que debe contener cualquier protocolo de ensayo clínico. Es altamente recomendable seguir la guía, desarrollar todas las secciones, incluso mantener el orden propuesto. Se

recomienda incluir en anexos aquellas informaciones que no caben naturalmente en ninguna sección. Hay que tener cuidado de no sobrecargar el protocolo con detalles que no son exigidos aquí, en particular las descripciones de actividades que son materia de procedimientos operativos estándar, los que deben estar descritos en documentos separados (ver Anexo 1 POE Redacción del protocolo del ensayo clínico. Disponible en versión digital, página web ISP Chile).

El protocolo de un ensayo clínico es un documento esencialmente metodológico: define el objetivo, el perfil de los pacientes que participarán, el diseño, los tratamientos a comparar, el resultado principal, cómo se medirá este resultado, cómo se evaluará la eventual toxicidad de los tratamientos, cómo se supervisará la calidad de los datos recogidos, cómo se analizarán los datos, etc. El documento es bastante claro al explicar los contenidos de cada sección. A continuación, describiremos algunos puntos de secciones claves en los que vale la pena profundizar:

- **Información General:** aquí aparecen informaciones administrativas bastante simples. Sin embargo, algunas personas se confunden respecto al concepto de "patrocinador". Si surge alguna duda, conviene consultar la definición que viene al inicio del documento ICH-E6 y la que establece el Reglamento de la Ley 20.120 (Decreto 114). En el marco de un ensayo clínico financiado con fondos públicos concursables, el **patrocinador es la institución que adjudicó los fondos**, la que debe tener responsabilidad jurídica y contar con un seguro contra terceros.

- **Antecedentes:** según ICH-E6, en esta sección debemos presentar un "resumen de los hallazgos provenientes de los estudios no-clínicos que potencialmente tienen importancia clínica y de estudios clínicos que son relevantes para el estudio." Existe

en algunos investigadores una tendencia a redactar extensos textos para justificar, con datos de ciencia básica o con argumentaciones epidemiológicas generales, el ensayo clínico propuesto. Esto debe reducirse al mínimo, pues se entiende que el producto experimental está dirigido a una patología relevante que ya ha dado muestras de gozar de ciertas propiedades que han sido comprobadas en las fases tempranas de su desarrollo. Además, ICH-E6 prevé la existencia de otro documento: el *Brochure del Investigador*, (para más detalles, ver capítulo 7 de ICH-E6). Este documento compila de manera muy detallada toda la información actualizada disponible sobre el desarrollo pre-clínico, clínico (fases previas I y II) y farmacéutico del producto en estudio, de tal manera que, en la práctica, la sección de "Antecedentes" del protocolo debe comenzar con un buen resumen del *Brochure* que sintetice el perfil de eficacia y toxicidad actual del tratamiento experimental. Ahora bien, lo que el *Brochure* no contiene y debe desarrollarse claramente en esta sección del protocolo es la justificación del tratamiento-control escogido (sea un placebo o un comparador de referencia), del resultado principal escogido, de los supuestos respecto a la tasa de eficacia del tratamiento-control, así como su perfil de seguridad.

- **Objetivos del estudio:** todo ensayo clínico tiene un **objetivo principal** y uno o más objetivos secundarios. El objetivo principal de un ensayo clínico es evaluar la **eficacia** del tratamiento experimental comparándola con la eficacia de un tratamiento-control. Hay ensayos clínicos que pueden tener como objetivo principal demostrar la **no-inferioridad** o la **equivalencia** respecto a un tratamiento de referencia, la **interacción con otros fármacos**, etc. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos evalúa la **superioridad** de un nuevo fármaco (o, de manera genérica, la superioridad de una nueva intervención).

Los **objetivos secundarios** pueden ser varios. Con frecuencia consisten en evaluar la tolerancia, la aceptabilidad, la presencia de potenciales marcadores genéticos, etc.

- **Diseño del estudio:** el documento de BPC ICH-E6 es algo parco en esta sección que, por su importancia, vamos a comentar con más detalle. Recomendamos en este punto leer la guía CONSORT (*Consolidated Standards for Reporting Trials*), disponible en el sitio web <http://www.consort-statement.org/>, en particular, el documento CONSORT 2010 Explanation and Elaboration Document. Existe una traducción al español de algunos documentos (ver en: <http://www.consort-statement.org/downloads/translations/>), pero no del documento indicado arriba, que es más extenso, trae ejemplos y es mucho más rico en contenidos. Se recomienda consultar el sitio web directamente, pues la guía se revisa periódicamente y ya ha sido modificada, producto de estas revisiones.

En esta sección del protocolo hay que definir aspectos cruciales de su diseño:

- El diseño más común es el de 2 ramas paralelas, pero hay otros, como el de 3 o más ramas, el diseño cruzado (*cross-over, en inglés*), plan factorial, clusters, etc.

- La definición del **resultado principal** (*endpoint o outcome, en inglés*) debe ser exhaustiva, esto es, no debe dejar ningún espacio a la ambigüedad o a diferentes interpretaciones que puedan tener los investigadores. No basta decir que el resultado principal es "infarto al miocardio", sino que debe especificarse quién, cuándo y cómo se efectuará dicho diagnóstico, de manera que tenga validez interna y externa.

- Tampoco es suficiente declarar que el ensayo será aleatorizado. Es necesario explicar el mecanismo mediante el

cual se realizará la asignación aleatoria del tratamiento a los grupos (experimental y control). En especial, se debe describir cómo se garantizará que el código de aleatorización se mantendrá oculto y las situaciones en que será legítimo abrir el código.

- La descripción de los tratamientos (experimental y control) debe ser detallada: su formulación, vía de administración, posología, condiciones de almacenamiento, rotulado, etc. Si el tratamiento control es un fármaco comercializado, debe utilizarse respetando las condiciones de uso recomendadas por el fabricante (indicaciones, dosis, etc.) Si el control es un placebo se debe describir su contenido (excipientes, solución salina isotónica ("suero fisiológico"), etc.)

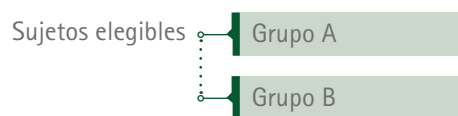
- Si el ensayo será simple ciego, doble ciego, ciego para los evaluadores, u otra modalidad, debe quedar claramente descrito.

- En lugar de escribir un largo texto para explicar cómo se realizará el seguimiento de los pacientes en el tiempo, es recomendable contar con una tabla de seguimiento mostrando en el eje vertical (columnas) las intervenciones y las respectivas actividades a desarrollarse en cada visita del paciente (ejemplo: examen físico, exámenes de laboratorio, imagenología, biopsia, muestras para ser almacenadas, reporte de eventos adversos, solicitud de consentimiento informado, visitas médicas, exámenes clínicos, entre otros) y en eje horizontal (filas) la periodicidad de seguimiento de las distintas intervenciones realizadas (ejemplo: Día 0, Semana 1, Semana 4, etc.) En la Figura se muestra un ejemplo de este tipo de tablas de seguimiento.

Criterios de inclusión para la selección de los pacientes que se incorporarán al estudio: son los criterios que permiten

Figura. Modelo de seguimiento de los pacientes en un ensayo clínico.

Flujograma y Procedimientos



	Día 0	Día 30		Día 90	Día 120
Consentimiento	x				
Intervención		x			
Medición 1	x	x		x	x
Medición 2	x				x
Medición 3	x			x	x
Medición 4	x				x

delinear el perfil del paciente requerido. En general, son condiciones positivas (el paciente tiene una patología o condición definida, confirmada por los exámenes de laboratorio establecidos, acepta voluntariamente participar, pertenece al rango de edad determinada, etc.).

Criterios de exclusión de pacientes para el estudio: son condiciones negativas que impiden al paciente participar pues aumentan su riesgo (por ejemplo: el paciente no debe tener una alteración de la función hepática o renal, u otra; no debe haber recibido otro producto experimental en el pasado reciente; no debe estar recibiendo medicamentos que tengan interacción con los del estudio, etc.) Deben quedar definidas las acciones a seguir si un paciente interrumpe el tratamiento.

Evaluación de la seguridad: se deben describir los eventos adversos (ver definiciones en ICH-

E2A *Clinical Safety Management*) esperados con ambos tratamientos (experimental y control) y cómo serán detectados y manejados (esto implica la organización de un sistema de vigilancia y reporte oportuno de los eventos adversos serios a las instancias correspondientes, indicadas en ICH-E2A).

PROCEDIMIENTO

Consideraciones estadísticas. Se debe describir cómo se pretende analizar los datos, si se planea realizar algún análisis intermedio y, en ese caso, qué medidas de corrección se tomarán respecto al nivel de significación de los tests realizados. Un aspecto frecuentemente olvidado en esta sección es el que se refiere a los datos faltantes: ello deben ser evitado y se deben establecer procedimientos para recuperarlos a tiempo y, en caso de ser irrecuperables, se debe definir cómo serán tratados en el análisis estadístico.

Consideraciones éticas. Una sección especial del protocolo se refiere a los aspectos éticos del ensayo clínico en cuestión. No basta decir que se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes. Se debe elaborar respecto a todos los elementos pertinentes, por ejemplo, respecto a la necesidad de realizar el ensayo clínico, a la situación de que justifica el objetivo planteado, a la justificación de realizar el ensayo en una población vulnerable (cuando sea el caso), etc. El tema de las consideraciones éticas, es abordado con mayor profundidad en el capítulo 5 "Aspectos éticos de la investigación".

Redacción del formulario de consentimiento informado según BPC ICH-E6

La redacción del formulario de consentimiento informado para un ensayo clínico es una actividad delicada que debe iniciarse una vez que el protocolo está suficientemente

avanzado en sus líneas generales, pues se trata de redactar un documento que explique en palabras no técnicas la necesidad de realizar el ensayo clínico, los potenciales riesgos y beneficios y las actividades y compromisos que este involucra para el paciente, entre otros asuntos.

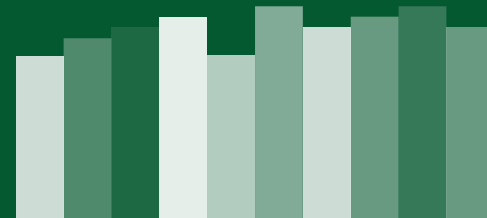
Centros con experiencia en ensayos clínicos y que han desarrollado **Procedimientos Operativos Estándar (POE)** pueden tener una lista de verificación (check list) o una plantilla con los encabezamientos indicando los temas que deben ser abordados. Esto ayuda a no olvidar algún aspecto importante, también permite ocupar frases ya utilizadas y que resultaron adecuadas para comunicar a los voluntarios algunos conceptos difíciles de explicar (por ejemplo, la aleatorización, el ciego, el placebo).

Las BPC establecen que el formulario de consentimiento informado, al igual que la conversación con el voluntario potencial, debe abordar 20 contenidos, lo que dificulta la tarea de redactar un documento simple y fácil de leer. Tal vez lo más difícil sea redactar los ítems sobre los posibles riesgos y beneficios que conlleva participar en el estudio.

Las Pautas de CIOMS proponen un listado de 26 contenidos para ser abordados por el consentimiento informado. La mayoría de ellos se superponen con los indicados por BPC ICH-E6, pero CIOMS añade algunos. En el capítulo 5 sobre "Aspectos éticos de la investigación", se describen en detalle los aspectos considerados en la redacción del consentimiento informado.

8.1

■ GESTIÓN DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS



GESTIÓN DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La gestión de datos abarca los procesos desde la obtención de los datos, su almacenamiento, la transformación de los datos crudos a datos analizables en bases de datos, que pasan por una serie de validaciones y cambios de formato. Estos procesos deben realizarse siguiendo procedimientos operativos estándar, lo que significa que todo debe quedar debidamente documentado y archivado. Implica cuidar el ciclo completo de vida de los datos. En general en esta etapa los profesionales a cargo son Bioestadísticos y Bioinformáticos.

Los datos de un ensayo clínico se ingresan y almacenan en un sistema informático de gestión de datos (CTMS), donde se les prepara para ser exportados a un paquete estadístico, para el análisis respectivo. El registro inicial de datos puede ser manuscrito en papel (CRF-papel) o en una computadora instalada en el sitio de investigación (e-CRF). Sin embargo, los datos pueden venir de otras fuentes, tales como los resultados de un equipo de laboratorio, un sistema central de laboratorio o un dispositivo portátil alimentado periódicamente por los participantes en el estudio. Algunos CTMS sofisticados pueden recibir directamente estos datos, otros no, en cuyo caso hay que definir quién y cómo se transferirán los datos al CTMS.

Cuando el registro de datos se hace a través de un CRF-papel, es necesario crear el CTMS que albergará los datos obtenidos durante la investigación. Cuando el registro de datos se hace a través de un e-CRF, el módulo de ingreso de datos del CTMS se define "por defecto", esto es, al mismo tiempo que se diseñan los e-CRF. Por ejemplo, cuando elegimos la forma y el lugar donde ubicaremos un campo en el CRF-papel, lo decidimos en gran medida por consideraciones clínicas. Al hacer lo mismo con un

e-CRF, especificamos al mismo tiempo que el campo será numérico, cuál será el rango de sus valores posibles, cuántas decimales deberá recibir, etc. De cierta manera, el diseño del CRF-papel está más enfocado al usuario que registrará los datos en el sitio de investigación, mientras que el diseñador del CTMS tiene que traducir lo que se definió en el CRF a una versión electrónica que cumpla con los requisitos para que los datos sean consistentes y analizables.

Tipos de Datos

Los tipos de datos son típicamente: numérico, fecha y texto. El tipo de dato de un campo le indica al CTMS qué tipo de respuesta se espera obtener al manipularlos. Por ejemplo, los datos 'numéricos' se pueden multiplicar, los datos 'texto', no. Los datos 'fecha' pueden ser restados (la más reciente menos la más antigua, para obtener el lapso de tiempo transcurrido), pero sumarlos no funciona como se esperaría.

Las dificultades frecuentemente encontradas con los diferentes tipos de datos son:

Datos numéricos: encontrar 'texto' en campos numéricos. Esto ocurre mucho en el ambiente clínico y crea una tensión entre la necesidad de registrar *exactamente* lo que está en un documento fuente o CRF-papel y la necesidad de recoger información que sea analizable. Ejemplo: un laboratorio informa "trazas" de un elemento, entrega un valor '<5' o un rango '10-15'. Si la aplicación utilizada no acepta estos valores, el personal de *data management* (DM) debe escoger una opción aceptable para almacenar el dato.

La definición de los rangos para realizar los chequeos de posibles errores de digitación, es siempre difícil. Hay que considerar que cada dato fuera del rango definido, gatillará una solicitud de clarificación (*query*, en inglés, que significa "duda" o "pregunta") con la carga de trabajo asociada.

Otra situación es el uso de números como identificadores, tales como, ID del participante, ID del centro. Definirlos como 'texto' es una mejor opción.

Datos tipo fecha: la cantidad de problemas posibles es amplia. Los más frecuentes son los errores de digitación, que se identifican con los chequeos automáticos programados. Por ejemplo, cuando se restan las fechas y aparecen resultados imposibles: la persona parece que ingresó al hospital antes de nacer o tiene una edad negativa porque un año fue mal ingresado al CRF.

Surgen problemas cuando se ingresan fechas incompletas. Las soluciones (mencionadas en el capítulo Diseño del CRF) son diversas (algunas fáciles de implementar en el papel) y ninguna simple para el diseñador del CTMS. En todo caso, hay que preverlo pues es un problema frecuente y no considerarlo puede significar perder o invalidar informaciones importantes.

Datos tipo texto: los campos definidos como 'texto' son muy flexibles ya que casi no hay límites en los contenidos que puede recoger. Los problemas vienen con frecuencia de su longitud. En general, los programas de generación de 'queries' y análisis tienen limitaciones respecto a la longitud de los campos. Cambiar la longitud de un campo cuando ya se inició el ingreso de datos es una tarea que requiere tiempo y recursos.

Codificación de los Datos

A partir de los campos definidos en el CRF hay que crear primero un Cuaderno de Códigos (Codebook) de Datos y un Mapa de Datos. El Cuaderno de Códigos define cada elemento mediante un nombre abreviado (que es cómo se almacena), una etiqueta (que es cómo se muestra en los informes), el tipo de dato y el rango dentro del cual los valores son aceptables. El Mapa identifica la ubicación del dato, su origen.

A continuación, damos un ejemplo de un Cuaderno de Códigos y Mapa de Datos.

Cuaderno de Códigos y Mapa de Datos.

Nombre abreviado	Tipo de dato	Rango	Origen
Ciudad_sitio	Texto	No aplica	Ficha médica
Iniciales_pac	Texto	No aplica	Ficha médica
Fecha_nac	Fecha	1945-2000	Ficha médica
Fecha_consent	Fecha	2009-2010	Formulario de Consentimiento
Scan_ba	Imagen	No aplica	Ficha médica
Cancer	Numérico	0 a 2	Informe RX
Manzanas	Numérico	1 a 5	Diario paciente
Fecha_defun	Fecha	2001-2015	Registro civil

Con el Cuaderno de Códigos y Mapa de Datos, el Diseñador crea una aplicación CTMS personalizada para recibir los datos del ensayo clínico. El CTMS está compuesto de la base de datos propiamente tal y de las funcionalidades asociadas al ingreso, chequeo y reporte de los datos. Respecto a estas funcionalidades, se puede resaltar que:

- Las relativas al **ingreso de los datos**, permiten que cada persona que ingresa o modifica datos sea identificada y quede documentada la acción que ejecutó, cuándo la ejecutó y las razones que hubo para modificar los datos, cuando aplique. Para ello, a las personas autorizadas para acceder al CTMS se les asigna un nombre de usuario y una contraseña, además de la lista de acciones que están autorizadas a ejecutar (sólo lectura, editar, rubricar).
- Las relativas al **chequeo de los datos**, consisten en verificaciones automáticas que se programan para que el sistema advierta, en tiempo real, quién está ingresando los datos, cuándo hay errores de

inconsistencia, valores fuera de los rangos permitidos, campos que no se han llenado en circunstancia que es obligatorio, etc.

- Las relativas al **reporte de los datos**, se refieren a los diferentes informes que se pueden programar para ser ejecutados periódicamente o a solicitud del personal autorizado. Estos informes pueden ser de varios tipos: puede ser un resumen gráfico del progreso del reclutamiento versus la curva esperada; puede ser el número de "queries" por sitio, por monitor u otro; puede ser el número de datos faltantes por hoja o por sitio u otro, puede ser el número de eventos adversos, el stock de las farmacias, etc.

Seguimiento del flujo de los CRF

El siguiente es un ejemplo de un informe generado por el CTMS del flujo de los CRF-papel en un subgrupo de 5 pacientes de un estudio clínico simulado, donde los datos de cada paciente son capturados en CRF numerados de 1-12, más 2 CRF dedicados a capturar los Eventos Adversos.

Ejemplo de flujo de CRF-papel

001	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA1	EA2
002	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA1	EA2
003	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA1	EA2
004	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA1	EA2
005	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EA1	EA2

- CRF ingresado y completo
- CRF con "queries" en espera de clarificación
- CRF con datos faltantes
- CRF recibido, pero no ingresado
- No vigente a la fecha

El CTMS, antes de entrar en fase de producción, debe también ser validado, como se hizo con el CRF-papel, ingresando datos ficticios concebidos para poner a prueba el sistema. Se verifica así que las autorizaciones de cada perfil de usuario funcionan, que los chequeos automáticos se realizan correctamente, que los informes se generan sin problemas, etc.

"Queries" como indicador de calidad

El número de "queries" por hoja de CRF es un buen indicador de calidad de los datos de un ensayo clínico.

Khatawkar et al⁵, estudiaron este indicador para ver cómo se comporta en función del tipo de ensayo clínico (fases I, II, III, IV), del país, del área terapéutica y del tipo de información registrada (laboratorio, evaluación clínica, medicación concomitante, evento adverso, etc.). Para ello ingresaron manualmente (con doble digitación) los datos de 19 estudios que utilizaron CRF-papel. Estos datos provenían de 352 sitios de investigación de 12 países y representaron un total de 5.610 pacientes. El ingreso de estos datos generó 33.177 "queries" para un total de 108.599 hojas de CRF, esto es: 31 "queries"/100 hojas de CRF. La mitad de los "queries" requerían confirmar una información imprecisa (ejemplo: "¿es un 0 o un 6?"), el 28% solicitaban una clarificación (ejemplo: "el paciente ¿interrumpió el tratamiento experimental antes o después del inicio del Evento Adverso#4?"), 22% eran datos faltantes sin justificación clara (ejemplo: "el ECG previsto para la Visita 4, del paciente XXXX, ¿no se efectuó, o no está disponible, o hay otra razón? Justificar: ___"). Este artículo muestra, sin sorpresa, que los ensayos clínicos más complejos generan tasas más elevadas de "queries": los de fase

I generaron 150 /100 hojas de CRF, esto es más que los de fase II (que generaron 40/100 hojas de CRF) y estos más que los de fase III (16/100 hojas de CRF).

Del total de "queries", 23% provenían de los CRF que registran los resultados de laboratorio, 17% del CRF sobre el examen físico del paciente, 14% de los CRF relativos al seguimiento de los pacientes, 12% de los CRF que registran datos sobre los medicamentos concomitantes, etc.

Los resultados de estos autores pueden servir para establecer estándares de desempeño y comparación para quienes se inician en el área de DM en ensayos clínicos.

Diccionarios Médicos y Farmacéuticos

Existen datos que son registrados en texto libre porque las alternativas son numerosas y representan un desafío para el personal de DM. Entre ellos están: por un lado, los términos médicos usados para registrar los Eventos Adversos y los Antecedentes Médicos y, por otro lado, los nombres de las presentaciones farmacéuticas usadas para registrar los Medicamentos Concomitantes. Estos datos necesitan ser agrupados en categorías que permitan su revisión, manipulación y análisis.

El proceso de clasificación de los datos reportados mediante el uso de una lista de posibilidades se denomina "codificación" y la larga lista de términos estandarizados en estas áreas se denomina "diccionario" o "thesaurus". Existen programas que realizan automáticamente esta codificación: se denominan "autocodificadores".

Los diccionarios más usados son:

- **COSTART** (*Coding Symbols for Thesaurus*)

⁵ Khatawkar S, Bhatt A, Shetty R, Dsilva P. Analysis of data query as parameter of quality. *Perspect Clin Res* 2014;5:121-4.

of Adverse Reactions Terms): Sistema de codificación de RAM desarrollado hasta 1999 por la FDA. Reemplazado luego por MedDRA.

- **WHO-ART** (*Adverse Reaction Terms*): Diccionario de Terminología Médica concebido para codificar RAM, desarrollado en 1968 por el Centro Colaborativo de Monitoreo de RAM de la OMS en Uppsala, Suecia.

- **ICD-10** (*International Classification of Diseases*): es la herramienta estandarizada de diagnósticos médicos, desarrollada por la OMS para su aplicación en epidemiología, administración sanitaria y aplicaciones clínicas.

- **MedDRA** (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*): es el diccionario estandarizado de términos médicos más completo y actualizado. Su uso durante el desarrollo de productos farmacéuticos (pre y post comercialización) es exigido por las autoridades sanitarias de registro de los países miembros de ICH.

- **WHO-DDE** (*Drug Dictionary Enhanced*): clasificación internacional de medicamentos desarrollado por el Centro Colaborativo de Monitoreo de RAM de la OMS en Uppsala, Suecia. Es actualizado varias veces por año.

PROCESO DE CODIFICACIÓN

El diccionario debe ser primero cargado/importado al CTMS. Luego se debe verificar si todas las tablas y registros fueron correctamente importadas. En seguida, se deben correr los 'tests de aceptación del usuario' para cada miembro del equipo de codificadores. Idealmente, la codificación se realiza en datos que ya pasaron las etapas de validación y limpieza.

La figura muestra el proceso en el cual

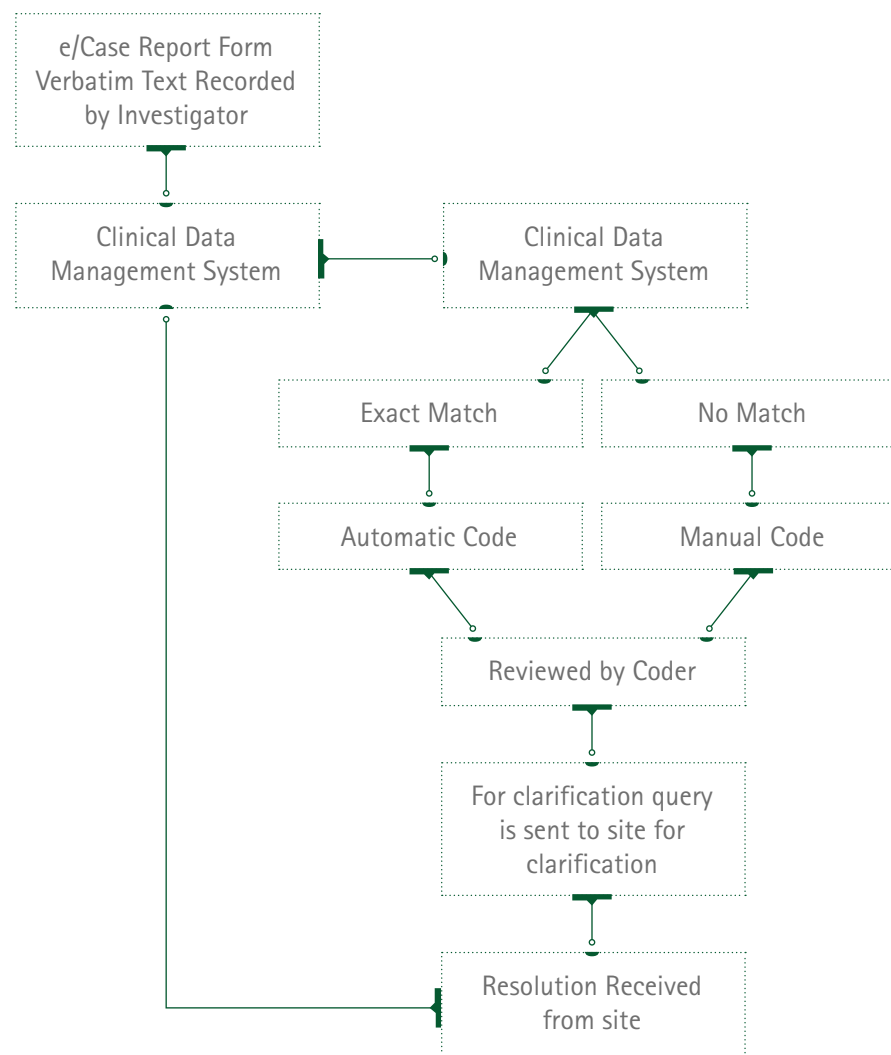
el texto registrado en el CRF pasa por el proceso de autocodificación del diccionario cargado, el cual encuentra la coincidencia perfecta, quedando así el texto codificado, o no la encuentra. Si no la encuentra, la codificación debe hacerla manualmente un codificador con calificación médica. Todos los códigos son revisados, porque puede haber inconsistencias, en cuyo caso el codificador genera un "query" al investigador solicitando más información que permita codificar correctamente el término. La resolución del "query" es retroalimentada al sistema para que la próxima vez que aparezca ese término en el texto, el sistema incluya el término preferido como coincidencia.

MedDRA y WHO-DDE son los diccionarios más ampliamente utilizados en los ensayos clínicos para fines de registro sanitario. Ambos están disponibles a precios que pueden ser disuasivos para algunos bolsillos, es así como pequeñas compañías pueden comenzar usando diccionarios o listas reducidas generadas por ellos mismos, incluyendo los términos más usuales en su área o especialidad de estudio.

MedDRA

Es un diccionario de términos médicos que desarrolló ICH al final de la década 1990. Cada año se publican 2 actualizaciones (una en marzo y otra en septiembre). Cubre productos farmacéuticos, biológicos, vacunas o combinaciones de fármacos, y dispositivos médicos. Hay versiones en diferentes idiomas, entre ellos el español. Cada término de MedDRA tiene asociado un código numérico de 8 dígitos, que es el mismo en todas las traducciones. Las agencias reguladoras tienen acceso gratuito, así como las universidades y el personal sanitario. En el sitio web se puede encontrar la información necesaria sobre MedDRA (www.meddra.org)

Figura. Proceso de Codificación⁶



⁶ Babren D. Medical Coding in Clinical Trials. *Perspect Clin Res.* 2010 Jan-Mar;1(1):20-32.

WHO-DDE

Es el diccionario más completo sobre productos medicinales. Este diccionario cubre nombres de productos medicinales –propietarios y no propietarios– de más de 135 países. En el diccionario se pueden encontrar los códigos de productos vendidos sin receta (OTC), productos vendidos bajo prescripción médica, productos biotecnológicos, derivados sanguíneos, sustancias diagnósticas y medios de contraste. En el sitio web <http://www.umc-products.com> se puede encontrar información sobre este diccionario y otros desarrollados por el mismo centro.

REDACCIÓN DEL PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El bioestadístico que debe integrar el equipo de investigación es la persona apta para aplicar las pruebas estadísticas elegidas para el ensayo clínico. Sin embargo, es conveniente que el investigador principal y sus colaboradores clínicos estén capacitados para comprender y compartir el juicio sobre el método estadístico aplicado y sus resultados.

La primera parte de este capítulo está dedicada a reproducir las Guías SAMPL⁷ escritas por Thomas Lang y Douglas Altman, este último un profesor de estadística en Oxford, líder de la iniciativa CONSORT y otras diseñadas para mejorar la calidad de la investigación clínica. En 1994 Altman publicó en el *British Medical Journal* un artículo que tituló "El escándalo de la pobre investigación médica" que comenzaba con una frase provocadora: "Necesitamos menos investigación, mejor investigación

e investigación hecha por buenas razones". Fundamentó esta aseveración mostrando que la mayoría de las investigaciones publicadas en revistas médicas tenía fallas graves, debidas a diseños inapropiados, muestras pequeñas o mal seleccionadas, con análisis incorrecto de sus resultados y planteando conclusiones injustificadas. El artículo concluyó que, para comenzar, se debía abandonar el número de publicaciones como criterio del éxito académico, lo que lamentablemente no ha prosperado en el mundo universitario.

Veinte años más tarde, Richard Smith, en aquel entonces editor del BMJ, publicó en BMJ Blogs un artículo señalando que la situación no había mejorado, sino más bien empeorado. Y afirmó que lo que él atribuía como un producto de investigadores "amateurs", en realidad tenía raíces más profundas y preocupantes⁸.

Consideramos que probablemente una causa importante de la mala calidad de los ensayos clínicos publicados obedece a una brecha de conocimientos metodológicos y estadísticos, entre el investigador y el estadístico. El primero, frecuentemente deja en las manos del "especialista" la parte "técnica" de los cálculos. El segundo, viendo que nadie le pregunta ni le exige nada, hace lo que cree ser mejor. Las Guías SAMPL son una serie de recomendaciones inspiradas en una larga experiencia analizando errores básicos repetidos en la literatura médica.

GUÍAS SAMPL

Lo que sigue es una traducción no autorizada y resumida de las guías SAMPL.

Considerando que varias recomendaciones se repiten, se omitieron las guías para análisis de asociación, correlación y de varianza. El texto original, en inglés, está disponible en libre acceso.

Principios Básicos

El primer principio proviene del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) y dice:

"Describe los métodos estadísticos con suficiente detalle, de manera tal que permita a un lector experimentado y con acceso a los datos originales, verificar los resultados informados. Cuando sea posible, cuantifique los hallazgos, y preséntelos mediante indicadores apropiados de la medida del error o incertidumbre (tales como intervalos de confianza). Evite apoyarse solo en test estadísticos de hipótesis, tales como los 'valores de P', pues estos no entregan información esencial sobre el tamaño del efecto. Las referencias al diseño del estudio y a los métodos estadísticos deben ser de trabajos estándares (con las páginas correspondientes). Defina los términos estadísticos, abreviaturas y símbolos. Especifique el paquete estadístico usado". El segundo principio establece que se debe proveer suficientes detalles de manera tal que los resultados puedan ser incorporados en otros análisis. En general, este principio requiere informar las estadísticas descriptivas a partir de las cuales se derivaron otras estadísticas, tales como los numeradores y denominadores de porcentajes, especialmente los de razones de riesgo, *odds* y *hazards*. De igual forma, los 'valores de P' no son suficiente información para realizar un re-análisis. Se necesitan, en su lugar, estadísticas descriptivas de la variable que está siendo comparada, incluyendo los tamaños de los grupos comparados, la estimación (o "tamaño del efecto") asociado a ese 'valor de P' y una medida de precisión de la estimación, habitualmente un intervalo de confianza de 95%.

Principios Generales para Informar los Métodos Estadísticos utilizados

Análisis Preliminar

Identifique todos los procedimientos estadísticos usados para modificar los datos crudos antes del análisis. Por ejemplo, transformaciones matemáticas de variables continuas para traer la variable a una distribución más cercana a la normal, creación de razones u otras variables derivadas; colapso de datos continuos en datos categóricos o en combinaciones de categorías.

Análisis Primario

- Describa el propósito del análisis.
 - Identifique las variables usadas en el análisis y resume cada una con estadísticas descriptivas.
 - Cuando sea posible, identifique la mínima diferencia considerada clínicamente importante.
 - Describa completamente los métodos principales usados para analizar los principales objetivos.
 - Deje claro cuál método se usó para cada análisis, en lugar de enlistar en un lugar todos los métodos usados.
 - Diga si los tests eran de una o dos colas y justifique el uso de los tests de una cola.
 - Informe el nivel del riesgo 'alfa' (ej: 0,05) que define la significación estadística.
 - Verifique que los datos se conforman a los supuestos del test usado para analizarlos. En particular, especifique que 1) los datos desviados de la normal fueron analizados con test no paramétricos, 2) los datos pareados fueron analizados con test pareados, 3) la relación subyacente, analizada mediante una regresión lineal, era lineal.
 - Indique si, y cómo, se hicieron concesiones o ajustes al realizar múltiples comparaciones (esto es, al testear múltiples hipótesis en los mismos datos).
 - Indique cómo se trataron los datos atípicos o extremos (*outliers*).
- Nombre el paquete estadístico utilizado para analizar los datos.

⁷ Lang T, Altman D. Basic Statistical reporting for Articles Published in Biomedical Journals: The "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or "The SAMPL Guidelines" <http://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/07/SAMPL-Guidelines-6-27-13.pdf>

⁸ Richard Smith – Research is still a scandal. <http://blogs.bmj.com/bmj/2014/01/31/richard-smith-medical-research-still-a-scandal/>

Análisis Suplementarios

• Describa los métodos usados en los análisis auxiliares, tales como los análisis de sensibilidad, de imputación de datos faltantes o prueba de los supuestos subyacentes al método de análisis.

Identifique los análisis post-hoc, incluyendo los análisis de subgrupos no planificados, como exploratorios.

Principios Generales para Informar los Resultados Estadísticos

Informe de números y estadísticas descriptivas

• Informe datos numéricos – especialmente las mediciones – con un grado de precisión apropiado. Para facilitar la comprensión y simplificar, redondéelos razonablemente. Por ejemplo, la media de la edad puede normalmente redondearse al año más próximo, sin comprometer el análisis estadístico ni el clínico. Si la mínima diferencia significativa en una escala es de 5 puntos, los puntajes pueden informarse como números enteros: no se necesitan decimales.

• Informe el tamaño de la muestra completa y los tamaños de los grupos para cada análisis.

• Informe los numeradores y denominadores de todos los porcentajes.

• Resuma los datos que tienen una distribución aproximadamente normal con promedio y desviación estándar (DE). Use la forma: promedio (DE), no use promedio +DE

• Resuma los datos que no siguen una distribución normal con medianas y rangos inter-percentiles, rangos o ambos. Informe los límites superior e inferior de los rangos inter-percentiles y los valores mínimo y máximo de los rangos, no solo la longitud del rango.

• NO USE el error estándar de la media (EE) para indicar la variabilidad de los datos. Use, en cambio, desviación estándar, rangos inter-percentiles o rangos.

• Presente los datos en tablas o gráficos. Las tablas presentan valores exactos y los gráficos ofrecen una evaluación general de los datos.

Informe de riesgos, tasas y razones

• Identifique el tipo de tasa (tasa de incidencia; tasa de sobrevida), razón (*odds ratio, hazard ratio*) o riesgo (riesgo absoluto, riesgo relativo o diferencia de riesgos) que se informan.

• Identifique el período de tiempo sobre el que se aplica cada tasa.

• Identifique la unidad de población (esto es, la unidad multiplicadora; ejemplo: x 100, x 10.000).

Considere informar una medida de precisión (intervalo de confianza) de los riesgos, tasas y razones.

Informe de test de hipótesis

• Declare la hipótesis que se está probando.

• Identifique las variables del análisis y resuma los datos para cada variable con las estadísticas descriptivas apropiadas.

• Si es posible, identifique la mínima diferencia considerada clínicamente importante

• En estudios de equivalencia o no-inferioridad, informe la máxima diferencia entre los grupos que será aún aceptada como indicador de equivalencia biológica (el margen de equivalencia).

• Identifique el nombre del test usado en el análisis. Informe si el test fue de una o dos colas y si las muestras eran pareadas o independientes.

• Confirme que los datos cumplan los supuestos del test.

• Informe el nivel del riesgo alfa (ejemplo: 0,05) que define la significación estadística.

• Al menos para los resultados primarios, tales como diferencias o concordancias entre grupos, sensibilidad diagnóstica y pendientes de líneas de regresión, informe con una medida de precisión, tal como el intervalo de confianza de 95%.

• Aun cuando no sea preferible a los intervalos de confianza, si se desea, los 'valores de P' deben ser informados como igualdades, cuando sea posible y con 1 o 2 decimales (ejemplo: P = 0,03 o 0,22 y no como P < 0,05). NO reporte "NS", indique el valor exacto de P. El 'valor de P' más pequeño

que se debe informar es P < 0,001, salvo en estudios sobre asociaciones genéticas.

• Informe si se hizo y cómo se realizaron ajustes en el caso de comparaciones estadísticas múltiples.

• Nombre el paquete estadístico usado para el análisis.

Informe de análisis de regresiones

• Describa el propósito del análisis.

• Identifique las variables usadas y resuma cada una con estadísticas descriptivas.

• Confirme que los supuestos del análisis se cumplieron. Por ejemplo, en el caso de una regresión lineal indicar si el análisis de los residuos confirmó el supuesto de normalidad.

• En caso de juzgarse relevante, informe cómo se manejaron los valores atípicos o extremos.

• Informe cómo se trataron los datos faltantes en el análisis.

• Para los análisis de regresiones simples o múltiples, informe la ecuación de regresión.

• Para regresiones múltiples: 1) informe el nivel del riesgo alfa usado en el análisis univariado; 2) informe si las variables fueron evaluadas respecto a: 1) colinealidad y b) interacción; y 3) describa el proceso de selección de variables según el cual se desarrolló el modelo final (ejemplo: *forward-stepwise; best subset*).

• Informe los coeficientes de regresión (pesos de beta) de cada variable explicativa y los intervalos de confianza asociados y sus 'valores de P', de preferencia en una tabla.

• Presente una medida de la 'bondad de ajuste' del modelo a los datos (coeficientes de correlación "rho" para regresiones simples y coeficiente de determinación "R²" para regresiones múltiples).

• Especifique si el modelo fue validado y cómo.

• Para comparaciones primarias analizadas con regresiones lineales simples, considere informar los resultados gráficamente, con una nube de puntos mostrando la línea

de regresión y sus límites de confianza. No extienda la línea de regresión (o la interpretación en el análisis) más allá de los valores mínimo y máximo de los datos.

• Nombre el paquete estadístico que utilizó en el análisis.

Informe de análisis de sobrevida (tiempo transcurrido al evento)

• Describa el propósito del análisis.

• Identifique las fechas o eventos que marcan el inicio y el final del período de tiempo analizado.

• Especifique las circunstancias bajo las cuales los datos fueron censurados.

• Especifique los métodos estadísticos usados para estimar la tasa de sobrevida.

• Confirme que los supuestos del análisis de sobrevida se cumplieron.

• Para cada grupo, entregue la probabilidad estimada de sobrevida en los tiempos de seguimiento apropiados, con intervalos de confianza, y los números de participantes expuestos al riesgo de morir para cada tiempo. Con frecuencia es más útil graficar la probabilidad acumulada de no sobrevivir, especialmente cuando los eventos no son comunes.

• Es útil informar las medianas de tiempo de sobrevida con intervalos de confianza, pues permite comparar los resultados con los de otros estudios.

• Considere presentar todos los resultados en un gráfico (ejemplo: gráfico de Kaplan Meier) o tabla.

• Especifique los métodos estadísticos usados para comparar dos o más curvas de sobrevida.

• Cuando compare dos o más curvas de sobrevida con test de hipótesis, informe el 'valor de P' de la comparación.

• Informe el modelo de regresión usado para evaluar la asociación entre las variables explicativas y la sobrevida o tiempo-al-evento.

Informe la medida de riesgo (ejemplo:

hazard ratio) para cada variable explicativa, con intervalo de confianza.

Informe de análisis Bayesianos

- Especifique las probabilidades pre-ensayo ("priors").
 - Explique cómo fueron seleccionados los priors.
 - Describa el modelo estadístico usado.
 - Describa las técnicas usadas en el análisis.
 - Identifique el programa o paquete estadístico usado en el análisis.
 - Resuma la distribución posterior con una medida de tendencia central y un intervalo de credibilidad.
- Evalúe la sensibilidad del análisis a diferentes priors.

GUIA ICH-E9

Las guías SAMPL son los estándares mínimos que deben cumplir los investigadores para publicar en revistas científicas médicas. En el área específica de los ensayos clínicos de fase III para fármacos en desarrollo, el documento esencial es la guía ICH-E9 "Statistical Principles for Clinical Trials"⁹. Es un documento de 40 páginas, cuya lectura debe considerarse obligatoria. Comienza definiendo el Plan de Desarrollo de un Fármaco, un Ensayo Confirmatorio, un Ensayo Exploratorio, un Desenlace Sucedáneo (*Surrogate Marker*), etc. Los tres primeros capítulos tratan los aspectos metodológicos específicos de los ensayos clínicos; el capítulo cuarto aborda el tamaño de la muestra en función del diseño, la correcta implementación y el monitoreo del ensayo clínico, entre otros. Los capítulos 5 y 6 abordan el análisis estadístico de los datos de eficacia y seguridad, respectivamente. El capítulo 7 entrega recomendaciones sobre cómo redactar el informe de los

análisis, que será dirigido a las autoridades regulatorias, cuyo formato está minuciosamente estandarizado por ellas mismas y que veremos en una sección posterior de este Manual.

Lo más destacado del capítulo 5 (y que las guías SAMPL no contemplan) son las recomendaciones siguientes:

- **El Plan de Análisis Estadístico (SAP, por sus siglas en inglés)** durante la redacción del protocolo y que debe aplicarse antes de la apertura del código que mantiene el ciego. Se deben mantener registros de las fechas en que el SAP finalizó y cuando haya sido revisado y actualizado.
- **Definir los distintos Conjuntos de Datos (datasets)** para los diferentes análisis de eficacia. Los principales son dos:
 - **El Conjunto Completo de Datos:** incluye todos los participantes aleatorizados, independientemente de si recibieron el tratamiento asignado o no. Con frecuencia se considera necesario que se haya medido el resultado principal al menos una vez durante el seguimiento. Este conjunto es la base del análisis "en intención de tratar", considerado el análisis principal en los ensayos clínicos de superioridad.
 - **El Conjunto de Datos según Protocolo:** incluye todos los participantes aleatorizados que adhirieron adecuadamente al protocolo (recibieron el producto en estudio o su comparador, por ejemplo, en las dosis y por el tiempo indicado). Este conjunto es la base para el llamado análisis de 'eficacia' en el sentido más estricto, esto es, del efecto del fármaco en condiciones ideales.
- **Definir cómo tratar los datos faltantes y los valores extremos:** en una situación ideal, donde todos los pacientes aleatorizados

cumplieron los criterios de elegibilidad, siguieron al pie de la letra los procedimientos, no hubo pacientes perdidos de vista para el seguimiento y se obtuvo la totalidad de los datos requeridos por el protocolo, no habría necesidad de definir estos conjuntos. Como esto suele no ocurrir, es necesario que el protocolo prevea acciones para minimizar estos desvíos y cuando, a pesar de todo, ellos ocurran, el SAP debe prever cómo se tratarán y cómo se comunicarán en el informe final estos datos faltantes o problemáticos. No hay recetas fáciles para tratar datos faltantes, en todo caso el método escogido para tratarlos deberá estar descrito de antemano en el protocolo. Estos métodos pueden ser actualizados en caso de realizar una revisión intermedia ciega de los datos, siempre y cuando el protocolo del ensayo clínico prevea esta situación. Es recomendable explorar la robustez de los resultados alcanzados aplicando varios métodos de imputación de datos faltantes; pues, si todos concluyen resultados similares, se puede considerar que los resultados observados son robustos y fiables. Igual cosa se puede hacer con los datos extremos o atípicos.

- **Prever la transformación de ciertos datos.** La decisión de transformar variables claves y consignarlo en el SAP se hace en base a experiencias similares en ensayos previos. Las transformaciones planeadas deben justificarse, en particular en el caso de las variables-clave (resultados). Iguales consideraciones aplican a variables derivadas, como son: el cambio (delta) desde la línea de base, el 'área bajo la curva' de mediciones repetidas, la razón de dos variables diferentes.

El capítulo 6 de la Guía ICH-E9 es importante, pues entrega recomendaciones que no se encuentran fácilmente en textos académicos sobre investigación clínica, sobre cómo generar y analizar los datos de seguridad y tolerabilidad de un fármaco

en desarrollo. Algunas de las recomendaciones son:

- **Incluir siempre la seguridad como un objetivo en los ensayos clínicos.** En los ensayos de fase temprana el objetivo de seguridad tiene un carácter exploratorio y sólo es sensible a expresiones de toxicidad franca. En las fases posteriores es posible evaluar mejor la seguridad y compararla con los tratamientos habituales (aunque raramente tienen poder estadístico suficiente), lo que permite, de manera acumulativa y progresiva, delinear con mayor exactitud el perfil de seguridad del tratamiento experimental.
- **La captura de los datos de seguridad debe obedecer a un patrón coherente.** La manera de recolectar los datos debe ser igual a través de todos los ensayos clínicos previstos por el Plan de Desarrollo del fármaco experimental. Esto facilita la combinación y el meta-análisis de los datos de seguridad disponibles en cualquier momento de su desarrollo.
- **El uso de diccionarios estándares.** Es importante para facilitar el resumen y categorización de los Eventos Adversos y los Medicamentos Concomitantes.
- **Definir el Conjunto de Datos para el análisis de seguridad.** Este incluye todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio (experimental o control).
- **El análisis debe basarse en estadísticas descriptivas, intervalos de confianza y gráficos.** El cálculo de 'valores de P' puede ser de ayuda en algunos casos (ejemplo: resultados de laboratorio), pero no como una herramienta decisiva.
- **Actualizar periódicamente el Brochure y los Resúmenes Integrados.** Las autoridades regulatorias exigen informes periódicos de seguridad de los fármacos en fase de experimentación.

En resumen, para la redacción del Plan de Análisis Estadístico (SAP) proponemos

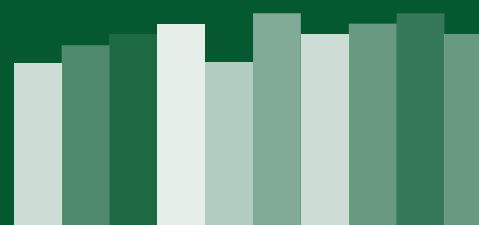
⁹ <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

consultar las guías SAMPL, que son recomendaciones generales, y el documento ICH-E9 que entrega recomendaciones específicas para los ensayos clínicos. Respecto al análisis de seguridad, un requisito para su mejor comprensión es la lectura del documento ICH-E2a (*Clinical Safety Management*). El documento ICH-E3 (*Clinical Study Reports*) será examinado en la sección 'Publicación' del Manual, sin embargo, vale la pena mencionarlo aquí como una fuente útil de mayores detalles respecto a los que un SAP debe ser capaz de entregar como producto final.

Después de haber redactado el Protocolo del Ensayo Clínico, los CRF diseñados, el SAP, por completarse, el paso siguiente es la preparación del código que automatizará el SAP produciéndose así las salidas del paquete estadístico con los resultados previstos en el SAP. Esta es tarea del programador quien, valiéndose de los tres documentos indicados arriba (protocolo, CRF, SAP) y respetando cuidadosamente las exigencias de formato, estructura y contenido de los informes finales exigidos por las agencias reguladoras, preparará el código de análisis de los datos del ensayo clínico. Las salidas del paquete estadístico (Tablas, Gráficos, Listados, modelos, etc.) son los insumos esenciales para la redacción del Informe Final según ICH-E3.

8.2

CONSIDERACIONES ADMINISTRATIVAS



CONSIDERACIONES ADMINISTRATIVAS

Los aspectos administrativos que requieren atención durante las diferentes etapas de un ensayo clínico son de diversa índole. La mayoría puede agruparse en dos grandes categorías: aspectos financieros y aspectos legales. La dificultad mayor para abordar estos temas, desde una perspectiva local, reside en la escasa información disponible en Chile sobre las prácticas corrientes y las reglas (la mayoría implícitas) que operan entre los tres principales actores involucrados en los ensayos clínicos con fármacos: patrocinadores, instituciones académicas (universidades) y establecimientos sanitarios.

ASPECTOS FINANCIEROS

El principal actor en esta área es el patrocinador del ensayo clínico, quien es representado –prácticamente sin excepción en los casos de fármacos o dispositivos médicos– por el laboratorio farmacéutico o cualquier empresa que está desarrollando el producto con la intención de comercializarlo o vender sus derechos en el futuro.

El proceso que nos interesa en este Manual se inicia cuando el patrocinador decide escalar el desarrollo del producto en experimentación desde la fase II (juzgada promisorio) a la fase III, lo que implica programar ensayos clínicos confirmatorios. El presupuesto de cada ensayo clínico debe estimar los costos esperados, provenientes de tres grandes áreas:

1. Fabricación del producto del estudio: se deberá tener cantidades suficientes del fármaco (experimental y el placebo adecuado, si fuera el caso) fabricado en

conformidad con la Guía ICH-Q7 de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP¹⁰, por su sigla en inglés). Dependiendo del diseño del ensayo clínico, puede ser necesario fabricar un placebo; en caso contrario, habrá que comprar las cantidades necesarias del fármaco de comparación (tratamiento control), acondicionarlo adecuadamente si el estudio es ciego y empaquetarlo para uso experimental, en acuerdo con las reglamentaciones locales (cuando existen o, en su defecto, según las recomendaciones internacionales de ICH-E6).

La Ley Ricarte Soto estipula que el patrocinador adquiere el compromiso de poner a disposición de los participantes el producto de investigación después de terminado el protocolo, específicamente para quienes éste resultó beneficioso y cuya interrupción puede ser muy dañina para su salud (con frecuencia, este es el caso de enfermedades raras y de mal pronóstico). El fundamento ético de este tipo de disposiciones está señalado en la Declaración de Helsinki y justificado en detalle en las Pautas CIOMS (Pauta 21).

2. Contrato de una póliza de seguro de responsabilidad civil: Este es un seguro que protege el patrimonio del asegurado que pueda verse afectado, en virtud de la obligación de indemnizar a terceros por daños y perjuicios. Por regla general, los textos regulatorios exigen que el patrocinador esté asegurado para el caso en que ocurran daños a los voluntarios, por ejemplo, ante reacciones adversas provocadas por el producto en estudio o eventos adversos ocasionados por intervenciones propias del protocolo (ejemplo: biopsias, endoscopías). En la mayoría de los casos, el patrocinador opta por no accionar el seguro y cubre los costos con recursos propios.

La Asociación Británica de la Industria Farmacéutica (ABPI) publica en su página web su documento guía sobre compensaciones relativas a los ensayos clínicos¹¹. En cambio, el seguro del patrocinador no cubre una demanda por negligencia o mala práctica que pueda recaer sobre el investigador y/o la institución en que se realiza el ensayo clínico.

En Chile, el Instituto de Salud Pública, exige esta póliza al patrocinador cuando éste hace la solicitud de uso provisional del fármaco con fines de investigación. Los Comités Éticos Científicos también acostumbran solicitar una copia de la póliza para asegurarse de que los voluntarios están debidamente protegidos de eventuales daños intercurrentes al estudio.

3. Recursos humanos y materiales:

a. Para ejecutar las actividades de la etapa preparatoria, en especial el personal a cargo de la redacción del protocolo del estudio, del diseño del CRF, del desarrollo del CTMS, de la redacción del PAS, de generar todos los materiales de capacitación correspondientes, etc.

b. Para realizar el monitoreo en el sitio de investigación, la gestión de datos, el análisis y preparación del informe final y la publicación (fases de implementación y cierre).

c. Para llevar adelante la ejecución del ensayo clínico en el establecimiento sanitario. En este caso, el patrocinador estimará los costos en función de la realidad local del sitio de investigación. Los ítems considerados aquí, en general, son:

i. Pago de honorarios a los investigadores en cada sitio de investigación. Los montos dependen de las prácticas

habituales del país, las reglas del establecimiento o institución (cuando las hay), la dificultad para reclutar pacientes (enfermedades poco habituales, protocolo muy demandante, etc.).

ii. Pago de una compensación a los voluntarios. Este costo se aplica comúnmente en los estudios de fase I, donde participan voluntarios sanos. Los montos se deben justificar (ejemplo: como lucro cesante) y deben ser autorizados por el Comité Ético Científico (CEC) que aprueba el ensayo clínico. En Francia este monto está fijado por ley.

En los ensayos clínicos de fase III este tipo de pago puede ocurrir ocasionalmente bajo la forma de retribuciones monetarias o en especies de poca cuantía, que también deben ser autorizadas por el CEC.

iii. Pago correspondiente al reembolso de los gastos incurridos por el establecimiento sanitario por concepto de exámenes de laboratorio, imagenología, día-cama, procedimientos (endoscopia, biopsia), personal de farmacia, etc. También debe contemplarse el caso particular de eventuales gastos como consecuencia de una reacción adversa o evento adverso derivados de la participación de un voluntario en la investigación.

REEMBOLSO DE LOS GASTOS AL SISTEMA DE SALUD

Este último punto amerita algunos comentarios adicionales. Primero, la metodología para el cálculo de los costos correspondientes al reembolso de los gastos incurridos por el establecimiento sanitario, es muy variable. Depende de las regulaciones de cada país o, en su defecto, del reglamento interno respectivo de los establecimientos comprometidos, o de acuerdos previos con los seguros de salud o, simplemente, como

¹⁰ ICH-Q7: Good Manufacturing Practice <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

¹¹ ABPI: Clinical Trial Compensation Guidelines. <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/default.aspx>

¿CUANTO CUESTA DESARROLLAR UN NUEVO FÁRMACO?

Esta es una pregunta muy relevante pues tiene directa relación con los precios de los medicamentos y, en ese sentido, interesa a todo el mundo, pues son pocas las personas que no toman nunca un medicamento. Sin embargo, también la pregunta interesa a quienes desde la investigación básica pueden llegar a identificar un compuesto químico con una propiedad potencialmente terapéutica y se ilusionan con la idea de transformarlo en un medicamento valioso para la salud de las personas.

Un cálculo disponible que data de los años 80 indicaba que, el costo total del desarrollo de un compuesto, era de aproximadamente 150 millones de dólares. Actualmente, el costo estimado subió a 800 millones de dólares para un fármaco "promedio". Este costo puede variar de 500 a 2.000 millones de dólares, según la misma fuente, la cual estudió 3.181 compuestos desarrollados desde 1989, disponibles en la base de datos *Pharmaprojects*. Artículo disponible en el sitio

<http://content.healthaffairs.org/content/25/2/420.full.html>.

El costo promedio de cada ensayo clínico no es fácilmente calculable a partir de estos datos, pero vale la pena indicar que la parte correspondiente al desarrollo clínico en su conjunto (esto es, todos los ensayos clínicos de fase I, II y III) representa algo más de la mitad del costo total y los ensayos de fase III representan alrededor del 75% del costo de dicho desarrollo clínico.

ocurre en muchos casos en Chile, puede que el establecimiento no exija ningún reembolso (lo que significa que el sistema de salud subsidia parte de la investigación patrocinada por empresas privadas).

En Francia, la ley establece que el patrocinador debe cubrir los costos incurridos de manera suplementaria al tratamiento habitual del paciente, lo que significa que antes de iniciar el estudio se deben definir y separar las actividades del protocolo que corresponden a los cuidados habituales del paciente de las que se realizarán solamente por razones de la investigación; estas últimas deberán ser objeto de un convenio entre el patrocinador y el representante legal del establecimiento con el fin de recibir el reembolso de dichos gastos.

En el Reino Unido, el sistema público de salud (NHS) ha desarrollado plantillas *ad hoc* para facilitar la negociación y firma de estos y otros convenios similares¹². Igualmente, lo ha hecho el CIHR de Canadá¹³. Estas plantillas son el fruto de negociaciones pasadas donde las partes llegaron a acuerdos sobre cláusulas que resultaran satisfactorias para todas las partes. Estas providencias permiten ahorrar tiempo y recursos de manera notable.

NEGOCIACIÓN Y GESTIÓN CONTABLE DESDE EL SISTEMA DE SALUD

Todo establecimiento o institución "anfitriona", esto es, que alberga en su seno investigaciones biomédicas (no sólo ensayos clínicos), debe contar con una estructura que gestione dichas actividades y debería, en consecuencia, contar con un reglamento que rijan los aspectos financieros y legales correspondientes. Si consideramos que

la mayoría de los sitios de investigación existen al interior de una institución (hospital, clínica, consultorio) que ya tiene una estructura de gestión financiera, será necesario que el reglamento (que permitirá el ordenamiento de la actividad de investigación) se adapte a los procesos existentes, sin dejar de reconocer el carácter singular y específico de esta actividad.

Es conocido el interés de las grandes empresas farmacéuticas por realizar ensayos clínicos en los países de América Latina que tienen sistemas de salud de buen nivel académico y tecnológico. Otro criterio que los hace preferir a estos países, es el menor costo que ellos representan. Informaciones disponibles libremente en sitios *web* indican que en países del hemisferio norte los costos pueden ser estimados con un margen de beneficio del 40%¹⁴, sin mayor problema. La negociación del acuerdo financiero debe tomar en cuenta la perspectiva médica. Para ello es recomendable apoyarse en la experiencia pasada de los investigadores, de las enfermeras y en las estadísticas históricas disponibles. Es fundamental prever los riesgos financieros potenciales e incorporarlos al acuerdo¹⁵. Por ejemplo:

- Establecer un costo inicial (*start up fee*), no sujeto al reclutamiento de pacientes.
- Prever, en el convenio, la posibilidad del término anticipado del ensayo clínico por parte del patrocinador y las medidas previstas para mitigar las pérdidas de la institución.
- Transparentar claramente qué ítems incluyen los costos indirectos u "*overhead*" y, por lo tanto, quien lo recibe. Se sabe de casos donde el "*overhead*" lo recibe la universidad y no el establecimiento sanitario, que es la institución que está también incurriendo materialmente en parte de los gastos

indirectos. Estos costos son auditables de la misma forma que los costos directos.

ASPECTOS LEGALES

Un prerrequisito esencial para la correcta comprensión de los aspectos legales involucrados en la realización de un ensayo clínico es definir, sin ambigüedad, los diferentes actores que participan, definiciones que, a su vez, llevan implícitas las responsabilidades que le caben a cada cual.

DEFINICIÓN DE RESPONSABILIDADES

PATROCINADOR:

La guía de GCP (ICH-E6) define al patrocinador como un "individuo, compañía, institución u organización que asume las responsabilidades de iniciar, gestionar y/o financiar un ensayo clínico". Cuando la industria farmacéutica toma la iniciativa de realizar un ensayo clínico, habitualmente gestiona y financia esta iniciativa; no cabe duda aquí quién es el patrocinador. Sin embargo, pueden existir casos en que la iniciativa la toma un investigador clínico, una institución académica, una organización sin fines de lucro que actúa en el área de la salud; por ejemplo, cuando se quiere comparar fármacos ya existentes en el mercado. Estos ensayos clínicos, llamados "sin fines comerciales", son generalmente financiados a través de fondos públicos concursables o de agencias independientes nacionales o internacionales. En estos casos, la cuestión de quién es el patrocinador puede no ser tan evidente. Por ejemplo, el *Medical Research Council (MRC)* del Reino Unido, principal financiador de la investigación en salud en ese país, ha desarrollado reglas detalladas al respecto, según las cuales el

¹² National Institute of Health Research: <http://www.nih.ac.uk/industry/industry-tools.htm>

¹³ Canadian Institutes of Health Research: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/44186.html>

¹⁴ Vancouver Coastal Health Research Institute: <http://www.vchri.ca/services/clinical-trials-administration/budgeting-and-financial-management-clinical-trials>

¹⁵ Health Care Conference Administrators <http://www.ehcca.com/presentations/resummit/503.PDF>

MRC puede auto-designarse patrocinador de proyectos financiados con sus fondos, o puede asumir algunas responsabilidades y compartir otras con la institución anfitriona. Se sugiere consultar desde la página web del MRC "*MRC Good Clinical Practice in Clinical Trials*"¹⁶.

INVESTIGADOR:

El investigador es responsable de conducir el ensayo clínico y, si no ha participado en la concepción de éste, al aceptar conducirlo, implícitamente asume la responsabilidad científica, ética y metodológica de su protocolo.

Vale la pena subrayar que, según GCP (ICH-E6), el patrocinador es responsable de elegir el investigador, por lo que las responsabilidades del investigador son compartidas con el patrocinador, no así en lo que dice relación con las posibles acciones negligentes o de mala práctica que el investigador pueda cometer en lo relativo al cuidado médico habitual de los pacientes que participan voluntariamente en el ensayo clínico.

PATROCINADOR-INVESTIGADOR:

ICH-E6 también define una figura que llama "Patrocinador-Investigador", representada exclusivamente por un individuo (no puede ser una corporación o agencia), quien asume las responsabilidades de ambos: investigador y patrocinador. No queda claro cuál sería la situación en que correspondería aplicar esta figura, pues es difícil concebir un individuo que pueda asumir las responsabilidades legales y financieras que conlleva ser patrocinador.

COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO:

El Comité Ético Científico (CEC) tiene responsabilidades claramente definidas en la Guía ICH-E6: asegurarse del compromiso que asumen el investigador y el patrocinador de cumplir con los principios éticos consagrados y las normativas locales. Existe algún debate sobre si el CEC tendría también responsabilidad legal al aprobar y supervisar la ejecución de un protocolo. En general, no se pretende que el CEC verifique *in situ* el cumplimiento de dichos compromisos; en cambio, debe exigir los informes regulares del seguimiento del ensayo clínico y los reportes de eventos adversos detectados. Nótese que al patrocinador le corresponde la responsabilidad de monitorear el estudio en el sitio de investigación. Por otro lado, la autoridad sanitaria que regula esta actividad puede inspeccionar un centro con este fin.

CRO:

La CRO (*Contract Research Organization*) es una figura definida por la Guía ICH-E6. Textualmente, según GCP, la CRO es una empresa a quien el patrocinador le delega "tareas y deberes" en relación con un protocolo de ensayo clínico, pero no le delega ninguna responsabilidad. En este caso, desde el punto de vista legal la CRO no representa al patrocinador, quien sigue siendo civil y penalmente responsable. Puede ocurrir que la relación contractual asigne formalmente responsabilidades, en cuyo caso la CRO puede ser perseguida legalmente en caso de una acción civil o penal.

Otra consecuencia de la participación de una CRO en un ensayo clínico, es que

ella negocia el presupuesto del ensayo clínico con el mandante (el patrocinador) antes de su ejecución, incluso antes de seleccionar los sitios/países donde se realizará el ensayo clínico. Como resultado, la CRO procurará conseguir los acuerdos financieros más ventajosos con los sitios de investigación, sin tener margen de maniobra. Esta es una razón adicional para que las instituciones anfitrionas cuenten con las mejores herramientas técnicas y contables para negociar el contrato con la CRO y también definir la frontera más allá de la cual es recomendable optar por no participar.

En resumen, resulta altamente recomendable que los gestores de los establecimientos sanitarios susceptibles de ser "anfitriones" para la ejecución de ensayos clínicos, en particular aquellos con fines comerciales, se doten de estructuras especializadas para administrar estas actividades en su institución. Es evidente que, para que se justifique el costo de la inversión de una estructura de este tipo, el establecimiento deberá acoger un número crítico de investigaciones, pues un número inferior no resultaría sustentable.

PUBLICACIÓN

A pesar de que la publicación de los resultados de una investigación científica es considerada en los medios académicos el objetivo final indiscutible, los resultados de un ensayo clínico, realizado con el fin de cumplir con los requisitos de las agencias reguladoras del medicamento, no siempre tienen un interés científico mayor: la metodología es conocida y repetitiva, los objetivos son siempre la eficacia y la seguridad del fármaco y los resultados en sí tienen valor en la perspectiva del conjunto de resultados observados en el programa de desarrollo clínico del producto experimental. Los resultados del estudio se vuelven relevantes para el público en

general, después que el producto sea aprobado por las agencias del medicamento y pasen a ser comercializadas masivamente.

Las condiciones de la autoría, los plazos para la revisión de manuscritos y, en general, el uso de los datos para publicación, deben acordarse con antelación y quedar descritos en el convenio firmado entre el patrocinador y las instituciones o personas involucradas. Hay consenso en que, por razones metodológicas y estadísticas, los ensayos clínicos multicéntricos deben ser objeto de una publicación única. Puede haber excepciones previstas en el convenio (ejemplos: un estudio auxiliar realizado en centros seleccionados sobre marcadores genéticos o un estudio de farmacocinética poblacional en un subgrupo de individuos, etc.).

PROPIEDAD DE LOS DATOS

La pregunta "¿a quién pertenecen los datos?" tiene connotación legal y muy compleja. El paradigma aceptado es que los datos tienen un valor intrínseco y adquieren un valor agregado cuando son sujetos a procesos que los transforman en información. Por lo tanto, la pregunta siguiente es "¿quién recolectó los datos y con qué objeto?" Si la respuesta a ambas preguntas es "una misma persona o entidad", entonces esa persona o entidad es el propietario de los datos, en primera instancia.

DATOS COMPARTIDOS (DATA SHARING)

No obstante, la actividad científica se nutre del trabajo y de los resultados compartidos con otros equipos de investigadores. Esta es la razón de ser, originalmente, de las revistas médicas científicas. En consecuencia, el investigador que recolectó los datos tiene la responsabilidad de compartirlos con el resto de la comunidad científica que puede beneficiarse del acceso a esta información.

¹⁶ Medical Research Council Policy on UK clinical trials regulations: <http://www.mrc.ac.uk/research/research-policy-ethics/clinical-research-governance/clinical-trials-regulations/>

El perfeccionamiento de las técnicas de metaanálisis y la creciente disponibilidad de datos electrónicos llevó, en los últimos años, a centros académicos a solicitar datos a las agencias reguladoras para estudiar la presencia de sesgos de publicación. Por ejemplo, los autores de un conocido artículo que demostró este tipo de sesgo, exigieron los datos a la FDA (bajo la ley de Libertad de Información) y publicaron un artículo que generó mucho debate¹⁷. Actualmente, nadie discute la importancia de tener a disposición la información necesaria para:

- confirmar o refutar resultados publicados (en la literatura científica o transmitidos en informes a las autoridades reguladoras pertinentes).
- usarlos como base para levantar nuevas hipótesis.
- explorar la robustez de los resultados disponibles respecto a variados supuestos.

La industria farmacéutica ha debido plegarse también a este movimiento global¹⁸, con los resguardos legítimos respecto a divulgar información comercial confidencial que, por lo general, no está contenida en los datos clínicos.

La EMA ha liderado esta iniciativa desde sus inicios y ha publicado un documento oficial que la ratifica como una política de esta agencia reguladora. Por lo pronto, la EMA pondrá a disposición las sinopsis de los Informes de Ensayos Clínicos (CSR) a partir de 2016.

La industria, por su parte, ha tomado la delantera y ha construido portales web (ver recuadro) donde se encuentran las bases de datos disponibles y las instrucciones para completar el procedimiento de solicitud.

DATA SHARING

Actualmente, PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*) y EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) apoyan y promueven los "Principios de Datos Compartidos de Ensayos Clínicos". La información disponible puede ser:

- información detallada a nivel de paciente (datos anonimizados) o
- información resumida de los resultados de los ensayos clínicos,
- información sobre los protocolos que generaron dichos datos.

Los datos son accesibles en los siguientes sitios web:

- **EFPIA Clinical Trial:**

<http://transparency.efpia.eu/responsible-data-sharing> es un portal mantenido por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) desde donde se puede acceder a los sitios de las empresas farmacéuticas que han adherido a la iniciativa de Data Sharing.

- **Clinical Study data request:**

<https://www.clinicalstudydatarequest.com/> en funciones desde enero 2014.

- **The Yoda Project:** <http://yoda.yale.edu/> es una iniciativa de colaboración entre la Universidad de Yale y Johnson & Johnson.

En resumen, el derecho de propiedad de los datos de un ensayo clínico conlleva hoy en día la responsabilidad adicional de ponerlos a disposición de otros equipos de investigadores. Esta práctica aún no es

adoptada de forma unánime por todos los investigadores, pero lo será progresivamente en el futuro.

CONFIDENCIALIDAD

Las aristas legales del derecho a la confidencialidad y la protección de los datos de carácter sensible fueron analizadas en el capítulo sobre Normativas Nacionales Relativas a la Investigación en Seres Humanos. Es una buena práctica detallar estos aspectos en el Convenio firmado entre las partes.

FRAUDE Y MALA CONDUCTA CIENTÍFICA

El problema derivado de los actos de fraude y mala conducta científica biomédica, habitualmente no es concebido ni abordado como un tema legal, sino como irregularidades que deben ser tratadas y sancionadas por las instituciones académicas, sociedades médicas o los organismos que promueven y financian dichas investigaciones.

Sin embargo, hay países, como Estados Unidos, donde la función rectora de la autoridad sanitaria le permite a ésta no sólo sancionar con medidas de advertencia, o de suspensión, o de exclusión de las actividades de investigación a los investigadores, sino incluso ir hasta la persecución penal ante casos graves de fabricación o falsificación de datos, e incumplimiento de las responsabilidades que pueden representar un riesgo para la integridad de las personas participantes del ensayo clínico o para el público en general. Un caso muy conocido, que salió a la luz en 1997, fue el de Diamond y Borison, quienes fueron sentenciados a multas (1,2 y 4,5 millones de dólares, respectivamente) y a penas de prisión (5 y 15 años, respectivamente) bajo cargos de incumplimiento de sus responsabilidades (conducción y supervisión del protocolo,

mantención adecuada de registros del estudio; además, el Dr. Diamond fue acusado de asumir responsabilidades para las cuales no estaba calificado), en un estudio en el área de psiquiatría realizado en la Universidad de Georgia, Estados Unidos. Uno de los últimos casos, es el de un médico anestesiólogo del Estado de Massachusetts, Dr. Reuben, acusado en 2010, de fabricación de datos y publicación de datos falsos en varias revistas científicas. Está prófugo y enfrenta una pena de 10 años de prisión y una multa de 250.000 dólares.

Las sanciones previstas por la ley chilena (Ley 20.120) se limitan a los casos en que el investigador incumpla las obligaciones referentes al consentimiento informado (sancionado con pena de reclusión menor en su grado mínimo y multa de 10 a 20 UTM - artículo 19) y las referentes a las autorizaciones correspondientes exigidas por la Ley (suspensión por 3 años del ejercicio profesional y suspensión absoluta en caso de reincidencia - artículo 20).

CONFLICTOS DE INTERESES

Al igual que la sección anterior sobre mala conducta científica, es un tema que generalmente se trata en capítulos o textos dedicados a la bioética y a la ética de la investigación biomédica. Sin embargo, recientemente algunos países se han armado de herramientas legales para mejorar la transparencia de las relaciones financieras entre los proveedores del sector salud y la industria farmacéutica, de productos biológicos, de insumos y dispositivos médicos.

Estados Unidos promulgó en 2010 una ley llamada "Sunshine Act", según la cual, una vez al año, las entidades involucradas en el financiamiento de la investigación biomédica, deben reportar los pagos efectuados a investigadores por concepto de formación, investigación, *royalty* o licencia,

¹⁷ Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252-60.

¹⁸ Principles for Responsible Clinical Trial Data Sharing <http://www.phrma.org/phrmapedia/responsible-clinical-trial-data-sharing>

entretención, viaje y hospedaje, comida, consultoría, etc. Los Centros de *Medicare* y *Medicaid* fueron encargados de implementar esta ley. La información está libremente disponible en el sitio *web* de *Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)*¹⁹ y puede ser descargada a una planilla Excel, sin trámites de registro o justificación para acceder a los datos.

Otros países han desarrollado legislaciones parecidas: Australia en 2007 y Francia en 2011, sin hacer públicos los nombres de los receptores de los dineros.

Si bien es verdad que los conflictos de intereses no son sólo financieros, este aspecto está en el origen de una buena parte de ellos, por lo que este tipo de leyes es un aporte a la transparencia de la investigación biomédica y, particularmente, la investigación clínica.

ACUERDOS POST ENSAYO

Otro tema que habitualmente se trata desde la perspectiva de la ética de la investigación, pero que, en el caso de Chile está regulada por la "Ley Ricarte Soto", es el derecho de los pacientes a la continuidad del tratamiento recibido luego de terminado el ensayo clínico (Ley 20.850). En su Artículo 17, esta Ley establece que los pacientes que participen en un ensayo clínico realizado para evaluar el tratamiento de una patología asociada a los "diagnósticos y tratamientos de alto costo con protección financiera", tendrán derecho a la continuidad gratuita del tratamiento en experimentación mientras subsista su utilidad terapéutica, la cual deberá ser asegurada por el patrocinador del ensayo clínico.

8.3

REQUISITOS ÉTICOS Y REGULATORIOS PARA LA APROBACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

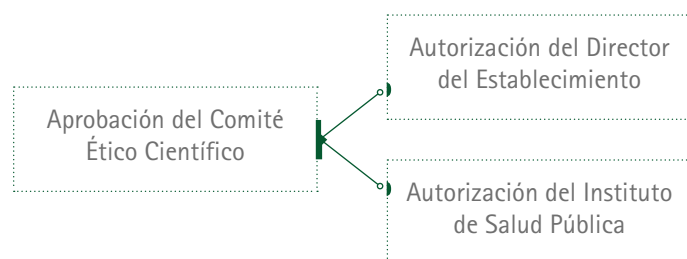
¹⁹ CMS Open Payments Program: <https://www.cms.gov/openpayments/>

REQUISITOS ÉTICOS Y REGULATORIOS PREVIOS AL INICIO

Antes de iniciar el ensayo clínico en los sitios de investigación, esto es antes de

comenzar el reclutamiento de los participantes voluntarios, es necesario obtener las autorizaciones regulatorias exigidas por la normativa chilena. Las tres principales formalidades a cumplir son:

Requisitos éticos y regulatorios previos al inicio



El trámite ante el CEC es el primero que se debe llevar a cabo, pues sin él, por ley, ni el director del establecimiento ni el ISP pueden considerar sus correspondientes autorizaciones. Nada impide al investigador consultar previamente la opinión de la Dirección sobre la oportunidad y condiciones institucionales para la realización del ensayo clínico en el establecimiento, ya que podría encontrarse con una negativa o dificultades prácticas *a priori* que hicieran innecesario continuar el proceso en ese establecimiento.

APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

El Decreto 114 y la Ley 20.120 del MINSAL establece que toda investigación científica en seres humanos deberá contar con la revisión e informe favorable de un CEC acreditado por la Autoridad Sanitaria e independiente del equipo de investigación. En el caso de los estudios multicéntricos la revisión la realizará un solo CEC acreditado.

Para conocer los CEC acreditados se debe visitar el sitio de internet de la Oficina de Bioética del MINSAL (<http://ish.redsalud.gob.cl/>) donde se puede descargar una planilla Excel con el listado actualizado de ellos. La duración de la acreditación del CEC es

de tres años. También se puede consultar allí las normas de acreditación de los CEC. Las normas de acreditación establecen (Circular 40/13, acápite 9.2) la documentación que los CEC deben requerir para revisar el proyecto y emitir su opinión. En consecuencia, el investigador debe hacer llegar al CEC, como mínimo, los siguientes documentos:

1. Formato específico de solicitud
2. Protocolo
3. Consentimiento(s) informado(s)
4. CV de los investigadores acompañados de sus respectivos certificados de título
5. Material de reclutamiento
6. Brochure del Investigador
7. Contrato del Seguro de protección

Es recomendable que el investigador, ante cualquier duda sobre el trámite y sus requisitos, dirija su consulta directamente al CEC correspondiente. Por otro lado, ante una duda de fondo, por ejemplo, sobre la interpretación del CEC relativa a un aspecto de la normativa vigente, es posible dirigirse a la Oficina de Bioética de la Subsecretaría de Salud Pública del MINSAL, quien mantiene un espacio de "preguntas frecuentes" (por ejemplo, se puede consultar el documento emitido por el órgano asesor Comisión Ministerial de Ética de Investigación en Salud

(CMEIS) sobre el "Acceso excepcional a la Ficha Clínica sin consentimiento informado con fines de investigación"). También es posible hacer una consulta directamente a la CMEIS mediante un correo electrónico dirigido a cmeis@minsal.cl.

PLAZOS PARA EL INFORME

El plazo del CEC para emitir su informe es de 45 días desde su presentación y puede prorrogarlo, por razones fundadas y por una sola vez, por 20 días (artículo 18 del Decreto 114 _ Reglamento de la Ley 20.120).

REVISIÓN EXPEDITA

En Chile: Los CEC deben contemplar en sus reglas de funcionamiento la posibilidad de una "revisión expedita" del protocolo en casos de excepción o urgencia (Circular 40/13, acápite 9.4) o por necesidades de salud pública de la población (Resolución Exenta 403 – Norma Técnica de Estándares de Acreditación de los CEC).

En otros países: La revisión expedita existe en otros países, pero con otro propósito. Por ejemplo, en Estados Unidos la regulación define la revisión expedita como aquella que se puede aplicar a investigaciones que representan un riesgo potencial que no sobrepasa lo que ellos denominan "riesgo mínimo" (definido como la probabilidad y la magnitud de posible daño o malestar, fruto de la investigación, que no es mayor que la probabilidad y la magnitud a la que se encuentran sometidas las personas en su vida cotidiana o durante los cuidados rutinarios de salud). También pueden ser objeto de revisión expedita las modificaciones menores a un protocolo previamente aprobado y que le son informadas al Comité

durante la conducción del ensayo clínico. Estas modificaciones menores son por lo general de tipo administrativo o representan cambios que mejoran el seguimiento y que no alteran la razón riesgo/beneficio de los pacientes que participan en el estudio.

La revisión expedita significa que el presidente del Comité o uno a dos miembros del Comité con experiencia y elegidos por el presidente, pueden revisar y aprobar un protocolo que cumple con la definición mencionada sobre el "riesgo mínimo". Nótese que no pueden rechazar dicho protocolo, porque ello sólo lo puede hacer el Comité en pleno.

El presidente debe asegurarse de que todos los miembros del Comité están informados de las revisiones expeditas tramitadas por el Comité. La autoridad regulatoria se guarda el derecho de restringir, suspender, interrumpir o no autorizar el uso de la revisión expedita de un Comité en particular. La revisión expedita, así entendida, mejora la eficiencia de los Comités, sin renunciar a su misión supervisora. Así lo entiende la OMS que, en sus "Estándares y guías operacionales para la revisión ética de investigación en salud con seres humanos", también incorpora la revisión expedita (Estándar 8) como una opción en los procedimientos de revisión de los Comités²⁰.

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DEL ESTABLECIMIENTO

La Ley 20.120, en su artículo 10, exige que el director del establecimiento dentro del cual se efectuará la investigación biomédica con seres humanos, otorgue expresamente su autorización, previo informe favorable del CEC correspondiente.

²⁰ Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. © World Health Organization 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44783/1/9789241502948_eng.pdf

Lo que se puede inferir de los documentos disponibles en la Biblioteca del Congreso, respecto a la intención de los legisladores al incluir este acápite en la ley, es que el director del establecimiento es la autoridad sanitaria y, por ende, debe estar en conocimiento de las actividades de investigación que se realizan en su establecimiento. Se infiere de ello, por lo tanto, que el director autorizará la investigación basándose en las políticas institucionales existentes a nivel local, regional o nacional relativas a la investigación con seres humanos, así como en consideraciones administrativas y de gestión clínica del establecimiento, pero no en consideraciones éticas y científicas que son resorte de evaluación por otras instancias, de ahí la frase "previo informe favorable del CEC correspondiente".

El Reglamento asociado a esta ley (Decreto 114 del MINSAL) establece en su artículo 10, que:

- El director debe comunicar su decisión dentro del plazo de 20 días hábiles.
- En el caso de rechazar la autorización, el director debe fundamentar su decisión.
- En el caso de autorizar la investigación, ello será producto de los acuerdos entre el director, el patrocinador y el investigador respecto a los términos en que ésta se desarrollará.

Resulta evidente que los requisitos que impone el Reglamento a las condiciones en que el director puede autorizar o rechazar la realización de una investigación con seres humanos en su establecimiento, pone aún mayor énfasis en la necesidad de que existan estructuras *ad hoc* (Unidades de Apoyo a la Investigación Clínica) que faciliten el análisis administrativo, financiero y legal (ver Capítulo Etapa Preparatoria:

Consideraciones Administrativas) de estas solicitudes y que apoyen al director en su decisión. **Una nueva normativa que aún no ha entrado en vigor prevé la acreditación de estas unidades.**

AUTORIZACIÓN DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

La Ley 20.724 del MINSAL, publicada en 2014, modifica el Código Sanitario en materia de Regulación de Farmacias y Medicamentos. En su artículo 99 la Ley establece que "el Instituto de Salud Pública (ISP) podrá autorizar provisionalmente la distribución, venta o expendio y uso de productos farmacéuticos sin previo registro, para ensayos clínicos u otro tipo de investigaciones científicas ..."

La solicitud que debe presentar el patrocinador del ensayo clínico al ISP²¹ se hace a través del Formulario 4111035 "Autorización de importación, fabricación o uso provisional de productos farmacéuticos para fines de estudios clínicos". El Formulario y la Ficha Técnica que lo acompaña se pueden descargar en el sitio web del ISP.

El artículo 10 bis del Decreto 114, indica que, en orden, son necesarios los siguientes documentos:

1. Informe favorable del CEC más la autorización del director del establecimiento.
2. Certificado de aprobación del centro de investigación por el ISP.

3. RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN

Cumplidos los requisitos exigidos, el Director del ISP autoriza formalmente al patrocinador, mediante una Resolución, para hacer uso del fármaco no registrado

en el ensayo clínico, por un período de un año, después del cual es necesario solicitar una renovación de la autorización. En la Resolución se identifican el titular de la autorización, el producto autorizado (forma farmacéutica, cantidad, concentración, fabricante, etc.), su procedencia, el sitio de investigación, lugar de almacenamiento y el responsable de garantizar la calidad del producto importado, cuando corresponda.

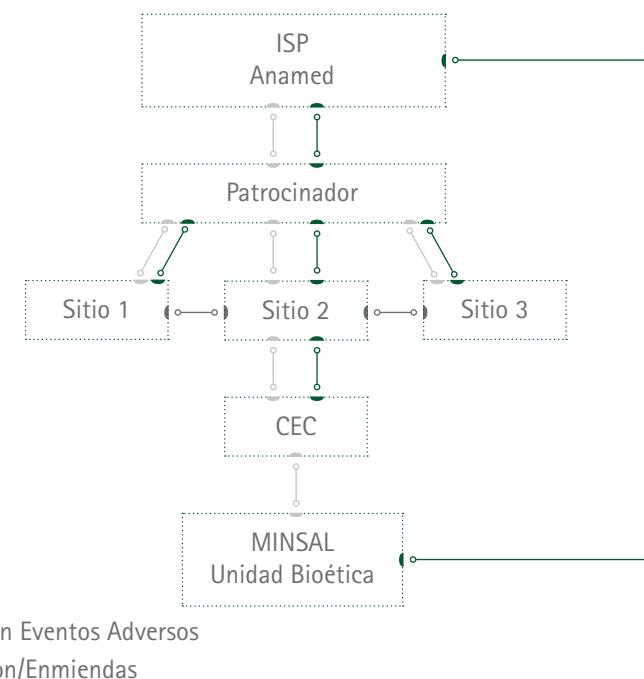
La Resolución a su vez detalla las obligaciones que el **patrocinador** asume al hacer uso provisional de un fármaco sin registro sanitario. Esas son:

- Informar al ISP, durante la ejecución del ensayo clínico, sobre los eventos adversos serios inesperados y juzgados, por el patrocinador o por el investigador, como relacionados al producto en investigación (más información en el acápite "Reporte de Eventos Adversos", más abajo).

- Remitir al ISP los "Informes Periódicos de Seguridad" del fármaco en desarrollo que se está evaluando en el ensayo clínico en cuestión (IPSI, en inglés: DSUR – Development Safety Update Report).
- Cumplir con el protocolo del ensayo clínico en referencia y con las Buenas Prácticas Clínicas durante su ejecución.
- Acceder a las inspecciones que puedan ser realizadas por la autoridad sanitaria con el fin de verificar el cumplimiento de las obligaciones contraídas y anteriormente expuestas.
- Notificar al ISP cambios de orden administrativo relacionados con la ejecución del estudio clínico.
- Remitir al ISP un Informe de Cierre Anticipado, o en su defecto, el Informe Final al término del ensayo clínico.

La figura propone un Flujo de Comunicaciones entre los diferentes actores involucrados en un ensayo clínico.

Figura. Flujo de comunicaciones de los actores involucrados en un ensayo clínico.



²¹ Formulario 4111035 Autorización de importación, fabricación o uso provisional de producto farmacéutico para fines de estudios clínicos: <http://www.ispch.cl/prestacion/4111035>

CONSTITUCIÓN DE OTROS COMITÉS

La opinión favorable de un CEC y la obligación del investigador de mantenerlo informado durante la conducción del ensayo clínico es una exigencia regulatoria en todos los países donde estos se llevan a cabo para fines de registro sanitario de nuevos fármacos.

Existen otros Comités que pueden constituirse antes del inicio del ensayo clínico, los que, sin ser obligatorios, pueden ser de gran ayuda en el aseguramiento de la calidad de la investigación, en la toma de eventuales decisiones y en el fortalecimiento de la seguridad de los participantes durante su ejecución.

COMITÉ DE MONITOREO DE LOS DATOS

Algunos ensayos clínicos pueden requerir la constitución de un Comité de Monitoreo de los Datos (DMC, por su sigla en inglés) para optimizar la supervisión continua de la conducción del ensayo clínico. Estos son, por lo general, los ensayos clínicos multicéntricos, que presentan una o más de las siguientes características:

- Gran tamaño de muestra, lo que hace difícil la supervisión y el análisis oportuno de los eventos adversos y de los resultados principales que se van sucediendo en lugares geográficamente apartados.
- Larga duración del seguimiento de los pacientes y, por ende, del estudio en general, lo que puede distorsionar el peso de cada evento aislado y dificultar su visión de conjunto.
- La gravedad inmediata o letalidad de la patología tratada, a raíz de la cual existe mucha presión en acortar los tiempos de un ensayo clínico para poner el nuevo fármaco a disposición de los pacientes en el plazo más corto posible.

El DMC es un grupo de expertos externos e independientes del patrocinador y de los investigadores, que evalúa en fechas

preestablecidas el progreso (reclutamiento, seguimiento y adherencia de los participantes) y los datos de seguridad disponibles hasta ese momento. Dependiendo de lo que estuviese previsto en el protocolo, también pueden revisar los datos de eficacia. Es así que, según lo previsto, el DMC puede revisar los datos de manera no ciega para entregar recomendaciones al patrocinador, las que pueden ser:

- Introducir eventuales modificaciones al protocolo.
- Su continuación sin modificaciones.
- Su término anticipado, originado por razones de seguridad (el DMC observó una tasa superior a la esperada de eventos adversos serios) o por razones de futilidad (el DMC concluyó con una alta probabilidad que el ensayo no llegará a probar el beneficio esperado) o por razones de eficacia (El DMC observó un efecto benéfico claramente superior al esperado en una patología de mal pronóstico).

El DMC debe estar integrado por clínicos expertos en la indicación terapéutica estudiada, expertos en farmacovigilancia, bioestadísticos, metodólogos y éticistas con experiencia en ensayos clínicos. Los expertos clínicos no solo deben conocer profundamente la patología, su pronóstico y tratamiento: es también deseable que hayan conducido ensayos clínicos para comprender los problemas y limitaciones que tienen los ensayos clínicos.

La constitución de un DMC acarrea una cantidad de trabajo adicional que debe ser bien aquilatada. El DMC debe funcionar con POE escritas y conocidas por todos sus miembros. Los conflictos de intereses deben ser considerados con cuidado y los riesgos de sesgos que puedan introducirse, fruto de la revisión no ciega de los datos, deben ser manejados adecuadamente.

Existe mucha información disponible sobre la constitución y funcionamiento de los

DMC. Recomendamos comenzar por el documento publicado por la Agencia Europea del Medicamento²² y el documento de la autoridad regulatoria del Reino Unido²³ que trata sobre los DMC desde la perspectiva de los CEC. La FDA también publicó una Guía que se puede descargar en su sitio web²⁴.

Son sinónimos de DMC (*Data Monitoring Committee*) las siglas DMB (*Board*), DSMB y DSMC (*Data Safety Monitoring Board / Committee*).

COMITÉ DIRECTIVO

Este comité (*Steering Committee*, en inglés) se constituye cuando el ensayo clínico será conducido en varios sitios de investigación y su duración total se prolongará lo suficiente de manera que se reúna varias veces. Normalmente, está conformado por los investigadores principales de cada sitio, algunos expertos clínicos invitados y personal que trabaja para el patrocinador (jefe de proyecto, data manager, médico asesor del área terapéutica).

Este comité no debe conocer la identidad de los centros durante las reuniones y su función principal es asegurarse de mantener la validez científica del estudio. Esto implica revisar el progreso del reclutamiento según lo planeado, verificar los problemas encontrados (tasa de rechazo del consentimiento, violaciones del protocolo, etc.)

Una importante tarea de este comité

consiste en la preparación y redacción del informe final del ensayo clínico y del manuscrito para su publicación.

COMITÉ DE ADJUDICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Este Comité (*Endpoint Adjudication Committee*, en inglés) se constituye cuando la precisión o exactitud, al momento de calificar un resultado principal como tal, puede ser puesto en duda posteriormente. Esto ocurre, con más frecuencia, cuando el resultado es un evento "blando", o sea, revestido de cierto grado de subjetividad, donde el evaluador que está calificando el evento puede interpretarlo de diferentes maneras, quedando el resultado sujeto únicamente a su juicio clínico. El riesgo de introducir sesgos en este contexto llevó a la creación de estos comités. Ellos se encargan, primero, de estandarizar y armonizar la definición del resultado en cuestión y, luego, de revisar, a medida que ocurren, los resultados observados durante el estudio, verificando así que estos cumplen con la definición preestablecida.

Los ensayos clínicos donde con frecuencia se constituyen Comités de Adjudicación de resultados son:

- Cuando el resultado es, por ejemplo, una imagen radiológica, de ecografía, RM.
- Cuando el resultado es una combinación de varios desenlaces, algunos de los cuales son resultados "duros" (ejemplo, mortalidad) y otros corresponden a resultados "blandos" por lo que la calificación final

²² Guideline on Data Monitoring Committees – 2005 – European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf

²³ Data Monitoring Committees in Clinical Trials – Guidance for Research Ethics Committees – May 2010 <http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/10/data-monitoring-committees-in-clinical-trials.pdf>

²⁴ Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees – FDA 2006 <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>

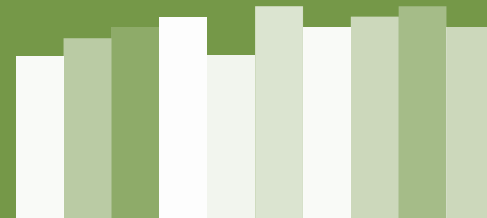
de estos puede ser complicada.

- Cuando es imposible implementar el ciego en el ensayo clínico.

Estos comités son conformados por expertos clínicos, independientes de los investigadores, y deben revisar los casos de manera ciega y decidir sobre su validez, de acuerdo con un POE predefinido.

9

ETAPA DE EJECUCIÓN



ETAPA DE EJECUCIÓN

La etapa de ejecución se inicia, en cada centro, el día en que oficialmente comienza el reclutamiento de pacientes en el ensayo clínico. Es recomendable realizar, en un día previo, una reunión de todo el equipo (visita de inicio o "quick off meeting") donde se pase revista a los procedimientos y materiales previstos, para asegurarse de que todos entienden su rol y las acciones a seguir. También es útil mostrar una curva del reclutamiento esperado, que no debe ser lineal porque el inicio es siempre más lento. La curva diseñada permitirá evaluar el desempeño del centro en el tiempo.

Esta reunión es el momento ideal para simular el ingreso de un paciente susceptible de ser reclutado, para repasar todos los procedimientos involucrados y sus responsables. Ello implica recordar quiénes están encargados de identificar los participantes potenciales (criterios de elegibilidad), quiénes administrarán el proceso del consentimiento informado, quiénes harán la aleatorización, etc. Como en una carrera de posta, cada uno hace su parte y dirige al paciente al próximo miembro del equipo, el cual cumplirá su respectiva tarea, y así sucesivamente para terminar cuando el paciente ficticio deja el establecimiento sanitario con instrucciones claras sobre lo que debe hacer hasta la próxima visita de seguimiento.

La etapa de implementación termina el día de la última visita del último paciente reclutado.

Aplicando conceptos de Gestión de Calidad podemos decir que, después de haber aplicado los principios de Aseguramiento de la Calidad en la Etapa Preparatoria, debemos focalizarnos en el Control de Calidad de los **productos** cuyos procesos planificamos y estandarizamos en la etapa anterior. No basta prevenir: hay que verificar que los

errores y fallas que queremos evitar, efectivamente no ocurran u ocurran con una frecuencia baja y medible.

Los principales **productos** que pueden ser sujetos a Control de Calidad son:

- Los CRF, respecto a si están completos, si son legibles, si la información capturada es verídica, apropiada y lógica, etc.
- Los formularios de consentimiento informado.
- Los exámenes de laboratorio e imagenología.
- Los datos registrados en la ficha clínica.
- Los cuestionarios, diarios y otros completados por el paciente.
- El archivo ordenado y completo de los documentos esenciales en el sitio de investigación.
- El envío de los reportes de seguridad dirigidos al patrocinador, al CEC y a la Autoridad Sanitaria en los plazos exigidos. Como vimos en los Capítulos sobre el diseño del CRF y el de DM, la revolución digital nos permite hoy en día incorporar, al interior de la estructura del CTMS, mecanismos de verificación de un sinnúmero de datos que en el pasado debían ser verificados por el monitor en el sitio de investigación. Sin embargo, el rol del monitor sigue siendo necesario, como veremos a continuación.

CONTROL DE CALIDAD – MONITOREO

Contar con un Monitor de Ensayo Clínico es una recomendación de GCP (ICH_E6) y una obligación establecida en las regulaciones de las principales agencias de control de medicamentos del mundo [FDA: 21CFR Part 312.53 y EMA – Guideline for GCP E6(R2)].

El monitor es un profesional elegido y contratado por el patrocinador, cuya misión es asegurarse de que los derechos y el bienestar de los voluntarios están siendo protegidos, que los datos recogidos son exactos, completos y verificables en los documentos-fuente, y que el ensayo clínico

está siendo conducido de acuerdo con el protocolo, sus enmiendas, las guías de GCP y las normativas locales aplicables.

El monitor debe acreditar que cuenta con una formación científica y clínica que le permita ejercer sus funciones, las cuales están detalladamente descritas en las guías de GCP y cuyos principales acápites son:

- Actuar como la principal línea de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- Verificar que el investigador tiene las calificaciones y los recursos (equipos y personal) necesarios durante todo el tiempo que dura el ensayo clínico.
- Verificar el uso apropiado del producto de investigación (condiciones de almacenamiento, stock suficiente, dispensación exclusivamente a los sujetos enrolados según el protocolo, la contabilidad del producto, el retorno de unidades no usadas y su destrucción).
- Verificar la adherencia del equipo investigador al protocolo y sus enmiendas.
- Verificar la correcta administración del consentimiento informado a los sujetos enrolados.
- Asegurarse que el investigador recibe el *Brochure* actualizado.
- Verificar que el investigador y su equipo no han delegado tareas y funciones a personal no autorizado.
- Verificar que los criterios de inclusión/exclusión están siendo respetados.
- Verificar que la información recogida en los CRF es exacta y completa.
- Asegurarse que los errores, omisiones o falta de legibilidad son corregidos por personal autorizado y cumpliendo con las instrucciones que permiten rastrear las correcciones. Esto implica asegurarse de que sea posible identificar el dato original, su valor luego de la corrección y quién y cuándo fue hecha dicha corrección.
- Asegurarse que todos los Eventos Adversos son reportados correctamente y dentro de los plazos exigidos.

- Verificar que los documentos esenciales del ensayo están siendo correctamente archivados, según GCP.
- Comunicar al investigador los desvíos identificados en el protocolo, o según GCP o las normativas aplicables, y convenir con él las acciones correctivas necesarias para evitar su reiteración.

Durante la implementación del ensayo clínico el monitor visita regularmente el sitio de investigación y redacta un informe al patrocinador, con los hallazgos de cada visita. Para cumplir con sus tareas, el monitor debe aplicar los POE del patrocinador, o de la CRO, o de la entidad a quien el patrocinador haya delegado estas funciones.

MONITOREO DE ENSAYOS NO COMERCIALES O INSTITUCIONALES

Los ensayos clínicos cuyo patrocinador no es una empresa farmacéutica son infrecuentes en Chile, pero han ido en aumento desde la década de 1990. Financiados por fondos concursables (FONDEF-CONICYT en su mayoría), es frecuente constatar que el patrocinador (la institución que firma el convenio con CONICYT) no asume formalmente las responsabilidades estipuladas según GCP. En todo caso, actualmente, ni el ente financiador impone estándares de control de calidad de los datos generados durante la ejecución de los proyectos de investigación, ni la entidad beneficiaria se los autoimpone.

Surge la pregunta sobre cómo se monitorean en otros países los ensayos clínicos no patrocinados por la industria farmacéutica, llamados también **ensayos no comerciales o institucionales**. No es común encontrar descripciones de ello en la literatura. En Estados Unidos, uno de los Institutos de los NIH, el NIDCR (National Institute of Dental and Craniofacial Research), tiene en su estructura interna dos unidades dedicadas especialmente a supervisar la calidad de

los proyectos financiados con sus fondos (OCTOM–*Office of Clinical Trials Operations & Management* y CROMS–*Clinical Research Operations & Management Support*), esta última con claras funciones de monitoreo²⁵.

En Francia, donde el 30% de los ensayos clínicos son institucionales, los patrocinadores, que son, por ejemplo, Centros del INSERM u Hospitales-Universitarios, tienen estructuras que implementan la gestión de calidad de los ensayos clínicos (no solo el monitoreo sino también el apoyo metodológico, estadístico, de farmacovigilancia, etc.) cuyo financiamiento viene incluido en la propuesta dirigida al ente financiador.

MONITOREO CENTRALIZADO

La introducción de las tecnologías de la información ha revolucionado la manera de conducir los ensayos clínicos. Los sistemas electrónicos de captura de datos permiten un monitoreo centralizado de una buena parte de los datos generados, mediante la verificación y demanda de corrección en tiempo real de datos faltantes, dudosos o inconsistentes. Incluso se reconoce que ciertas anomalías, tales como el fraude y la fabricación de datos, pueden ser detectadas más rápidamente gracias a técnicas de monitoreo centralizado. Más aun, el monitoreo centralizado puede guiar al monitor en su visita al sitio, haciéndola más eficiente.

EXTENSION Y NATURALEZA DEL MONITOREO EN EL SITIO

Con el objeto de cumplir las responsabilidades impuestas al patrocinador por

ICH–GCP la industria farmacéutica ha implementado históricamente visitas de monitoreo frecuentes al sitio de investigación. Durante estas visitas una parte importante del tiempo del monitor se ocupa en verificar que el 100% de los datos capturados en el CRF corresponde a los respectivos documentos-fuente. Esto representa una carga de trabajo enorme con su costo consecuente.

En los últimos años, la aplicación de estos estándares tan maximalistas y costosos ha sido cuestionada por los patrocinadores de ensayos clínicos institucionales, agencias gubernamentales, instituciones académicas etc. Actualmente, hay consenso respecto a que lo más apropiado es desarrollar **Planes de Monitoreo Adaptados al Riesgo**^{26, 27}.

La FDA se refiere, en la página 9 del referido documento, a dos grandes proyectos, uno francés (OPTIMON) y otro alemán (ADAMON), que han estudiado cómo implementar lo que llaman Monitoreo Adaptado al Riesgo y han propuesto instrumentos que permiten catalogar el riesgo inicial y sus posibles cambios en el curso del estudio. Cada categoría conlleva diferentes alternativas de supervisión que combinan monitoreo presencial en el sitio y monitoreo centralizado desde la Unidad de Gestión de Datos.

El riesgo, en este contexto, se define como la probabilidad de que ocurran desvíos a las guías de BPC (GCP). Por lo tanto, involucra el riesgo potencial que pueda atentar contra la seguridad y bienestar de las personas que participan como voluntarios, así como el riesgo que pueda amenazar la credibilidad o confiabilidad de los datos.

Las categorías definidas por OPTIMON se establecieron según si la intervención evaluada es un producto farmacéutico, una técnica quirúrgica, un dispositivo médico, o no es una intervención (ejemplos de estos últimos son: estudios de fisiopatología, genéticos, de calidad de vida, cuestionarios, etc.). Estas categorías son:

- **Riesgo A:** riesgo potencial bajo o insignificante.
- **Riesgo B:** riesgo potencial cercano al habitual asociado a los cuidados de salud.
- **Riesgo C:** riesgo potencial alto.
- **Riesgo D:** riesgo potencial muy alto.

Las estrategias de monitoreo que se desprenden del uso de este instrumento son variadas y complejas de resumir. Usar este instrumento no es obligatorio, lo realmente importante es destacar que existe la posibilidad de ir ajustando el tipo y la frecuencia del monitoreo presencial en función de la evaluación del riesgo identificado en diferentes momentos de la conducción del ensayo clínico.

Es así como el monitor clínico seguirá visitando los sitios, pero con menos frecuencia y con tareas asignadas en función del monitoreo centralizado.

Vale la pena notar que el monitoreo presencial en el sitio de investigación será siempre necesario cuando se desee hacer la verificación de los datos ingresados en el CRF/eCRF respecto al documento fuente original. Sin embargo, esta verificación también puede ser modulada en función del grado de riesgo evaluado. Para ello, es importante definir cuáles son los datos críticos. La FDA detalla los que habitualmente se consideran críticos:

- La verificación de que el consentimiento informado fue obtenido apropiadamente.
- El cumplimiento de los criterios de elegibilidad asociados a la exclusión de pacientes por consideraciones de seguridad.
- El cumplimiento de las instrucciones

sobre el manejo y la contabilidad del producto en experimentación.

- El cumplimiento de las definiciones y registros estipulados en el protocolo respecto a
 - el desenlace principal.
 - las evaluaciones periódicas de seguridad.
 - la identificación y el registro de eventos adversos serios, abandonos/retiros de pacientes, pérdida de seguimiento.

En resumen, en los últimos 15 años el concepto de monitoreo de un ensayo clínico ha evolucionado mucho. Las tecnologías de la información han transformado esta actividad mejorando su eficiencia, la rapidez de análisis y reacción para corregir errores y recuperar datos que antes se perdían, economizando recursos que pueden ser mejor utilizados. El monitoreo en el sitio seguirá existiendo, pero probablemente con un mayor énfasis en tareas más focalizadas y adaptadas a la complejidad del protocolo, el grado de experiencia del equipo investigador y otros aspectos.

INSPECCIONES

La autorización del uso provisional del producto sin registro sanitario, que emite el ISP, establece en su Resolución que el titular se compromete a acceder a las inspecciones que pueda realizar la autoridad sanitaria y que están destinadas a la verificación del cumplimiento de la autorización y de las Buenas Prácticas Clínicas.

La Resolución Exenta N°405 del ISP, en febrero de 2015, actualiza la Guía de Inspección de Ensayos Clínicos Farmacológicos. La Resolución, a la que se puede acceder en el sitio web de ANAMED²⁸, define la inspección como la "acción de la autoridad sanitaria regulatoria competente de realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y cualquier otro recurso que considere que

²⁵ NIDCR_Clinical_Monitoring_Guidelines: <http://www.nidcr.nih.gov/research/toolkit/>

²⁶ FDA – Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations – A risk-based approach to monitoring. 2013

²⁷ EMA – Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 2011.

esté relacionado con el estudio, y que pueda estar localizado en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del Patrocinador y/o de la Organización de Investigación por Contrato (CRO, OIC) o en otros sitios que la autoridad regulatoria considere apropiado".

Los ensayos clínicos sometidos a inspección son seleccionados dándosele prioridad a aquellos que presentan un riesgo mayor o que ya presentaron objeciones durante una inspección previa. Los criterios de riesgo pueden ser:

- Inclusión de poblaciones vulnerables.
- Estudios clínicos de fases tempranas.
- Impacto de la investigación en las decisiones de aprobación del producto.

Las visitas rutinarias de inspección son anunciadas al patrocinador o CRO con una antelación máxima de 10 días hábiles. Las visitas de inspección "por causa" pueden ser anunciadas con una antelación de 24 a 48 horas como máximo. Las visitas "por causa" se realizan como consecuencia de una denuncia de infracción a las buenas prácticas clínicas, o de información actualizada de seguridad que amerite dicha visita, o de hallazgos en una inspección previa cuyas acciones correctivas deben ser verificadas.

Al término de la visita el inspector elabora en el mismo Centro un Acta de Inspección donde deja constancia de los hallazgos resueltos y los no resueltos. El Acta la firman en tres originales el investigador, el representante del patrocinador y el inspector.

En el Acta de Inspección deben constar las observaciones y hallazgos clasificados según su criticidad e impacto en la salud de los

sujetos en investigación, en tipo 1 (graves), 2 (moderados) y 3 (leves).

En caso de detectar hallazgos tipos 1 o 2 durante la visita de inspección, si el hallazgo afecta directamente el manejo del producto farmacéutico en investigación se pueden aplicar las medidas sanitarias de Prohibición del Funcionamiento del establecimiento (paralización total o parcial de las actividades de investigación, de enrolamiento, de apoyo clínico, de almacenamiento y/o distribución, de promoción o publicidad) y/o Decomiso – Destrucción (incautación o retención total de los productos farmacéuticos), además del respectivo inicio de un Sumario Sanitario.

En caso de detectar hallazgos tipo 3 durante la visita de inspección, se asigna un plazo máximo de 10 días para dar una respuesta al ISP en que se plantee el plan de prevención y mejora y documentos anexos digitalizados (si aplica).

En el caso que el solicitante haga omisión de lo requerido en el Acta de Inspección, o a los plazos establecidos, o que los incumplimientos hayan sido clasificados como tipos 1 o 2, dependiendo de la gravedad de la infracción se decidirá en el ISP si procede cancelar la autorización de importación o fabricación y el uso provisional del producto farmacéutico en investigación, lo que implica la recolección, destrucción o desnaturalización, cuando así lo determine el Instituto, de las unidades del producto farmacéutico que se encuentren almacenadas en las dependencias del Patrocinador y/o CRO, en los Centros de Investigación y de aquellas ya distribuidas a los pacientes.

Esto aplica cuando se comprueba la ocurrencia de:

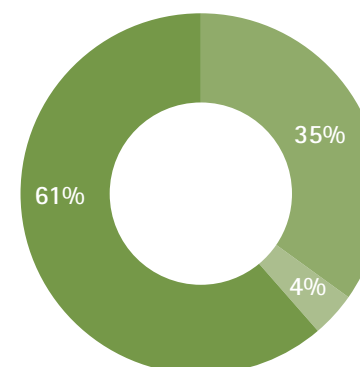
- Ejecución de protocolos de investigación sin cumplir con las disposiciones de la normativa vigente, las Buenas Prácticas Clínicas y los procedimientos del caso, si la gravedad lo amerita.
- Incumplimiento de los deberes de confidencialidad respecto de los datos personales a los cuales haya tenido acceso con ocasión de la ejecución de un protocolo.
- Exista certeza de que los datos suministrados en la solicitud de autorización son falsos.

Los posibles resultados de una visita de inspección son:

- Ninguna Acción Indicada (NAI):** no se encontraron condiciones o prácticas objetables.
- Indicación de Acción Voluntaria (IAV):** se encontraron prácticas objetables pero que no pasan el umbral para una acción mayor (hallazgos tipo 3).
- Indicación de Acción Oficial (IAO):** los hallazgos son graves. Se constataron violaciones a GCP y a las normativas vigentes que ponen en peligro la seguridad de los pacientes o la integridad de los datos (hallazgos tipos 1 y 2).

El **Gráfico 7**, tomado de una presentación de las estadísticas de la Sección de Inspección de ISP-ANAMED, muestra los resultados de las inspecciones realizadas durante cuatro años.

Inspección de estudios clínicos Resultados de visitas inspectivas



Solamente 4% de las inspecciones han tenido como resultado una IAO. Sin embargo, sólo un tercio de las inspecciones no encontraron prácticas objetables. Algunos hallazgos frecuentes son:

- Manejo inapropiado del producto en investigación (experimental y control). Esto engloba, por ejemplo, problemas de almacenamiento, registro de temperatura, ausencia o mal mantenimiento de la contabilidad del producto, personal de farmacia no entrenado.
- Incumplimiento de la normativa vigente: violaciones a las exigencias del consentimiento informado. Por ejemplo: consentimiento no fue firmado por el participante, o fue firmado antes de obtener la autorización del ISP, o el uso de una versión del consentimiento informado que no ha sido aprobada por el CEC, etc.
- Incumplimiento de las guías de GCP. Por ejemplo: archivo incompleto (versión del protocolo desactualizada, carencia de la autorización del director del establecimiento, falta la copia de la póliza de seguro), delegación no documentada de funciones de los miembros del equipo.

Cuando el resultado de una inspección corresponde a una IAO, además de iniciar un Sumario Sanitario, las medidas que se pueden tomar son, entre otras:

- Ninguna Acción Indicada (NAI)
- Indicación de Acción Oficial (IAO)
- Indicación de Acción Voluntaria (IAV)

Resultados de Inspecciones correspondientes al periodo Agosto/2012 a Julio/2016.

²⁸ ANAMED – Guías e Instructivos – Ensayos Clínicos – Guía de Inspección de Ensayos Clínicos
http://www.ispch.cl/anamed/_guias_instructivos

1. Suspensión temporal o definitiva del reclutamiento de sujetos del estudio en el centro;
2. Suspensión temporal o definitiva del estudio en el centro;
3. Suspensión parcial o total de los estudios realizados por ese patrocinador y/o con ese equipo de investigación;
4. Suspensión del estudio inspeccionado en todos los centros del país.

La mejor recomendación es estar siempre preparados para recibir una visita de inspección y no tener que precipitarse a revisar los archivos, documentos, CRF, contabilidad de la farmacia, cuando se recibe un anuncio de inspección.

ENMIENDAS AL PROTOCOLO

Una enmienda al protocolo es, según ICH-E6 (acápites 1.45), la descripción escrita de uno o varios cambios al protocolo o una clarificación formal de algún aspecto de este.

El investigador no debe efectuar ningún desvío o cambio del protocolo sin el acuerdo del patrocinador y previa aprobación de la enmienda por el CEC que lo revisó y dio su opinión favorable inicialmente. El investigador puede efectuar un desvío cuando tenga como objeto eliminar un peligro inminente que amenace al voluntario participante, o cuando el cambio involucre sólo cambios administrativos o logísticos (ejemplo: cambio de monitor, cambio de un número de teléfono, etc.). Este tipo de desvíos deben ser informados sin tardar al patrocinador, al CEC y a la autoridad sanitaria. Si el desvío amerita una enmienda, esta debe redactarse y ser aprobada por las instancias mencionadas.

Ejemplos de cambios que deben ser objeto de una enmienda:

- Cambios de la dosis o del tiempo de exposición al producto experimental.
- Cambios importantes en el diseño del ensayo clínico (por ejemplo: agregar o

eliminar un brazo del estudio, establecer un Comité de Monitoreo de los Datos *post inicio*).

- Incluir o retirar un procedimiento o test diagnóstico relacionado con la seguridad del paciente o con el desenlace resultado principal (por ejemplo: agregar o eliminar una biopsia, un examen de imagenología, una visita completa, etc.).

Una vez aprobada, la enmienda es un documento que se adosa como Anexo al protocolo. Formalmente debe contener toda la información pertinente: título del protocolo original, título de la enmienda resumiendo su contenido, un texto con la justificación de la enmienda y finalmente el nuevo texto con la enmienda en cuestión. Una enmienda puede significar cambios en diferentes partes del protocolo, por lo que se debe numerarlas y hacer referencia de ellas al pie de cada página donde se inserte un nuevo texto en el protocolo. Por último, en el pie de página la referencia debe indicar la fecha de redacción, el número de enmienda (si es la primera, segunda, etc.). El investigador debe enviarla al CEC para su aprobación. El patrocinador, por su parte, la hace llegar al ISP para su aprobación.

INFORMES PERIÓDICOS

Durante la conducción del ensayo clínico hay informes que deben ser generados y comunicados a las instancias correspondientes (CEC, ISP). Estos pueden ser de tres tipos:

- **Informes de análisis intermediarios** planeados en el protocolo o fruto de reuniones del DMC constituido para realizar el seguimiento del ensayo clínico.
- **Informes sobre el progreso del ensayo clínico** solicitados habitualmente por el CEC, los que, como mínimo, son anuales, pero que pueden ser más frecuentes dependiendo de la duración, la complejidad y el riesgo potencial involucrado.
- **Informes de seguridad** (DSUR) que ge-

nera el patrocinador periódicamente, por obligación regulatoria.

A continuación se detallan los principales aspectos de estos informes.

INFORMES DE ANÁLISIS INTERMEDIARIOS

Los análisis intermediarios deben estar previstos y descritos en el protocolo inicial o, en su defecto, quedar establecidos con posterioridad mediante una enmienda al protocolo, acompañada de las autorizaciones correspondientes.

Los análisis intermediarios se justifican más fácilmente cuando la duración del ensayo clínico se extiende bastante en el tiempo y los resultados son esperados con gran optimismo o con cierta inquietud. Ellos permiten, a veces, dilucidar la incertidumbre antes de lo planificado, pero a cambio de no poco esfuerzo, con costos adicionales, y considerando que muchas veces la conclusión es que el ensayo debe simplemente continuar. Es así como el protocolo puede establecer un análisis intermedio para ser efectuado en el momento que se haya observado un número determinado de resultados (por ejemplo, 50% de los resultados esperados) o, si el foco es la seguridad, en el momento en que se juzga que la exposición acumulada de pacientes al producto experimental es suficiente para hacer un análisis relevante.

Cada vez con más frecuencia los ensayos clínicos son supervisados por un Comité de Monitoreo de los Datos (DMC), conformado por expertos externos independientes (ver Capítulo Requisitos Regulatorios) los que tienen acceso a los datos descodificados (no ciegos) del ensayo clínico durante una reunión cerrada/confidencial donde analizan la información que les presenta el estadístico responsable del estudio. Al final de la reunión, el DMC se pronuncia

respecto a los resultados presentados y emite recomendaciones sobre la continuidad del ensayo clínico.

COMITÉ DE MONITOREO DE DATOS (DMC)

Los aspectos que el DMC normalmente examina y sobre los que entrega su recomendación son los siguientes:

- Los grupos asignados aleatoriamente ¿Son comparables al inicio?
- ¿Tienen los datos la calidad exigida?
- ¿Son los grupos diferentes respecto a los datos de seguridad y toxicidad?
- ¿Son los grupos diferentes respecto a los datos de eficacia?
- ¿Debe continuar el ensayo clínico?
- ¿Debe modificarse el protocolo?

El informe que emite el DMC no muestra resultados ni datos, los que se mantendrán sin darse a conocer, pues la decisión última es del patrocinador y los investigadores. El informe sólo describe el contexto del estudio, su estado de avance, los procesos que se cumplieron durante la reunión, los temas que se trataron y las recomendaciones que se acordaron.

El mandante del DMC, en general, el patrocinador, puede no adoptar las recomendaciones del DMC, pues habitualmente no son vinculantes (dependerá de los términos de referencia acordados inicialmente). En todo caso, respecto al informe, si la decisión es continuar, no hay razón para dar a conocer los datos y si la decisión es interrumpir el estudio, los responsables (patrocinador e investigadores) deben cumplir con las

mismas formalidades del fin de un ensayo clínico habitual.

Los destinatarios del informe son, principalmente, el patrocinador y los investigadores. No es mandatorio enviarlo al CEC y a la agencia reguladora, aunque se acostumbra hacerlo. En todo caso, si la decisión es interrumpir el estudio o modificar el protocolo, estos serán informados y en el caso de necesitar nuevas autorizaciones, estas deberán ser tramitadas.

INFORMES DE AVANCE PERIÓDICOS DEL PROGRESO DEL ENSAYO

Este informe puede ser generado fácilmente por el investigador responsable cuando el ensayo clínico es conducido en un centro único (lo que es cada vez más infrecuente). De lo contrario, debe ser generado por el conjunto de investigadores responsables de cada centro, idealmente en una reunión de coordinación de todos ellos. En general el investigador principal del centro coordinador es quien mantiene las comunicaciones con el CEC que supervisa el estudio y es, por lo tanto, quien envía el informe.

Los aspectos que debe abordar el informe son, como mínimo, los siguientes:

- Identificación clara del ensayo clínico por su título completo, número único de registro (corresponde al número único que aparece en la Plantilla del POE: Redacción del Protocolo para Ensayo Clínico), identificación y fecha de aprobación del CEC, etc.
- Detalles administrativos: número e identificación de los centros con sus investigadores responsables. Patrocinador, con la persona de contacto y detalles (dirección, fono, email). Fecha de inicio (primer paciente reclutado) y de término planeado. Número de enmiendas registradas.
- Cumplimiento de las exigencias éticas y regulatorias respecto a la protección de los voluntarios participantes en el ensayo. Enmiendas al consentimiento informado, si las hubiere.

- Informe de las tasas de reclutamiento/ no elegibilidad/abandono del estudio, en función de las tasas planificadas. Acciones implementadas para corregir desvíos respecto a las tasas esperadas.

- Informe sobre la adherencia al protocolo del ensayo clínico, los desvíos al protocolo observados y acciones correctoras desarrolladas.
- Informe sobre los eventos adversos observados y una evaluación actualizada del riesgo/beneficio.

- Informe sobre el cumplimiento del ciego y el ocultamiento del código de aleatorización.
- Otras informaciones, incluso externas al estudio, que hayan impactado la conducción de éste. Ejemplos de ello son:

- Si el ensayo clínico prevé la constitución de un DMC, los informes que este evacúe pueden tener gran impacto en el curso del estudio y sus conclusiones deben ser recogidas por el Comité Directivo. El DMC puede interrumpir el ensayo por futilidad o por razones de seguridad; también puede interrumpirlo prematuramente por eficacia, cuando los datos acumulados lo indiquen de manera incontestable (definición que debe estar detallada previamente).

- Un ejemplo de información externa que debe tenerse en consideración es la publicación de resultados provenientes de estudios similares (que pueden ser favorables o no al estudio en curso).

- Conclusiones y evaluación general.

Si la envergadura o la importancia del ensayo clínico llevaron a la conformación, por protocolo, de un Comité Directivo o *Steering Committee* (ver Capítulo Requisitos Regulatorios), será éste quien redacte el informe, el que será comunicado al CEC. El patrocinador lo enviará por su parte al ISP.

La periodicidad mínima del envío de un informe de progreso lo debe definir el CEC en su autorización inicial. Habitualmente es de un año. Sin embargo, la frecuencia dependerá de la evaluación de los riesgos percibidos por el CEC respecto a la seguridad y bienestar de los

pacientes participantes o de otros elementos que éste considere pertinentes. No obstante, tratándose de un ensayo clínico multicéntrico internacional, el CEC deberá adaptarse a los plazos de las reuniones del Comité Directivo, a menos que esté interesado solamente en informaciones locales, en cuyo caso deberá solicitar las informaciones específicas al investigador principal.

INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD (DSUR)

El DSUR (*Development Safety Update Report*)²⁹ es un informe de seguridad estandarizado cuya Guía fue desarrollada por ICH y publicada en agosto de 2010. La EMA lo implementó al mes siguiente y la FDA, un año más tarde. La Guía es un documento de 31 páginas que detalla cómo el patrocinador debe redactar el informe periódico de seguridad de los productos farmacológicos o biológicos que estén en desarrollo bajo su responsabilidad. Este informe es obligatorio, independientemente de si el producto está registrado o no.

El DSUR debe entregar información de seguridad respecto a todos los ensayos clínicos en curso y otros estudios que estén siendo conducidos o hayan sido completados durante el período de revisión correspondiente. Por lo tanto, incluyen:

- Ensayos clínicos de fase I – III donde se administra el producto objeto del informe.
- Ensayos clínicos con productos comercializados utilizados en las indicaciones para las que fueron registrados (fase IV).
- Uso terapéutico de un fármaco en desarrollo (ejemplos: programa de acceso expandido, programa humanitario o compasivo, uso individual en caso de emergencia).
- Ensayos clínicos conducidos con el objeto de fundamentar cambios en el proceso de manufactura de un fármaco.

El DSUR también debe incluir hallazgos importantes pertinentes a la seguridad del producto en desarrollo, los que incluyen:

- Estudios observacionales o epidemiológicos.
- Estudios no-clínicos (toxicológicos o *in vitro*).
- Cambios en la manufactura o microbiológicos.
- Estudios publicados recientemente en la literatura científica.
- Ensayos clínicos cuyos resultados hayan indicado ausencia de eficacia y que puedan impactar la seguridad de los pacientes (ejemplo: empeoramiento de la condición clínica de una enfermedad de mal pronóstico).
- Hallazgos de seguridad relevantes provenientes de cualquier fuente sobre productos de la misma clase terapéutica.
- Estudios clínicos conducidos por un socio con quien hay acuerdos contractuales de co-desarrollo del producto objeto del DSUR.

Para determinar la fecha cuando se debe generar el DSUR de un producto en desarrollo se debe, primero, determinar la "Fecha de Nacimiento del Desarrollo Internacional" (DIBD – *Development International Birth Date*) que corresponde a la fecha en que se otorgó al patrocinador la primera autorización para conducir un ensayo clínico con el producto en cualquier país en el mundo.

El principal destinatario del DSUR es la autoridad regulatoria de cada país, quien debe recibirlo al menos anualmente. La autorización del uso provisional del producto sin registro sanitario que emite el ISP establece en su Resolución que el titular se compromete a remitir el DSUR periódicamente. Es importante recordar que no es un informe que se genera en función de los tiempos de un ensayo clínico en particular, sino en función del DIBD del producto.

²⁹ ICH Guideline - Development Safety Update Report – E2F. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/development-safety-update-report.html>

Tabla de contenidos del DSUR

1. Introducción
2. Estado de registros en el mundo
3. Acciones por motivos de seguridad en el período
4. Cambios en la información de referencia de seguridad
5. Inventario de los Ensayos Clínicos en curso y completados
6. Exposición Acumulativa Estimada
 - a. Durante el desarrollo
 - b. Durante la comercialización
7. Listados y Tablas de resumen de los datos de seguridad
8. Hallazgos importantes en los ensayos clínicos durante el periodo del informe
9. Hallazgos de seguridad identificados en estudios no intervencionales
10. Otras informaciones de seguridad de ensayos o estudios clínicos
11. Hallazgos de seguridad durante la comercialización
12. Datos no clínicos
13. Literatura
14. Otros DSUR
15. Ausencia de eficacia
16. Información específica de regiones
17. Información de último momento (late-breaking)
18. Evaluación global de la seguridad
19. Resumen de riesgos importantes
20. Conclusiones
21. Anexos al DSUR

La Tabla de Contenidos del DSUR está predeterminado en la guía ICH-E2F (ver recuadro).

El punto 3 de la Tabla de Contenidos se refiere a acciones que pudiesen haber sido tomadas por diferentes entidades (CEC, ISP) en conexión con alguna evaluación de la seguridad. Por ejemplo:

- Rechazo de autorización de un ensayo clínico por razones éticas o de seguridad;
- Suspensión completa o parcial de un ensayo clínico en curso o término anticipado de éste por razones de seguridad o por ausencia de eficacia;
- Retiro del producto en investigación o su comparador por fallas en su manufactura, etiquetado, información al paciente, etc.;
- Rechazo de la solicitud de registro para la indicación propuesta, incluyendo retiro voluntario de la solicitud de registro.

Para facilitar la generación de este informe, la guía de ICH ofrece plantillas para completar las diferentes tablas y listados exigidos por el informe.

Finalmente, el Anexo C es un ejemplo ficticio del punto 19: "Resumen de riesgos importantes", preparado durante 3 años consecutivos.

RE-CONSENTIMIENTO INFORMADO

Existen situaciones que pueden ocurrir durante la conducción de un ensayo clínico que tengan como consecuencia el que los participantes voluntarios deban pasar por el proceso de renovar el consentimiento informado que otorgaron inicialmente.

La primera situación está prevista en las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, conocida como pautas CIOMS, las que, en su Pauta 6, indican que "los patrocinadores e investigadores tienen el deber de renovar el consentimiento informado de cada sujeto si se producen cambios significativos en las

condiciones o procedimientos de la investigación o si aparece nueva información que podría afectar la voluntad de los sujetos de continuar participando".

La misma Pauta 6 indica que "los patrocinadores e investigadores tienen el deber de renovar el consentimiento informado de cada sujeto en estudios longitudinales de larga duración, a intervalos predeterminados, incluso si no se producen cambios en el diseño u objetivos de la investigación". Esta recomendación es sin duda razonable y, aunque los ensayos clínicos son raramente muy extendidos en el tiempo, hay excepciones donde debe aplicarse. La definición de lo que se entiende por "larga duración" es una materia que puede prestarse a interpretación. Si un protocolo prevé un seguimiento prolongado (6 meses, 1 año o más) y no planifica renovar el consentimiento, el Comité Ético Científico sería la entidad indicada para establecer esta exigencia al momento de aprobar la realización del ensayo, si así lo juzgara necesario.

La segunda situación es común en estudios epidemiológicos y tal vez menos común en el marco de los ensayos clínicos: no es infrecuente que durante el desarrollo de éstos se establezcan serotecas, bancos de tejidos u otras muestras biológicas, que son transportadas a un laboratorio de mayor complejidad para realizar estudios más sofisticados, con un objetivo claramente predefinido en el protocolo.

Un ejemplo que se ha vuelto habitual es el de estudios fármaco-genómicos que se plantean como objetivos secundarios durante un ensayo clínico y que buscan confirmar hipótesis planteadas en el marco de la Medicina Personalizada, muy en boga en estos tiempos. Estas muestras se toman luego de haber obtenido el consentimiento

informado de los pacientes (muchas veces se utiliza un formulario aparte y específico para este objetivo). Posteriormente pueden surgir nuevas ideas que planteen la necesidad de hacer otros estudios sobre las mismas muestras almacenadas, para las cuales los pacientes no consintieron su uso. Esta situación está prevista en varias guías y recomendaciones internacionales. Las Pautas CIOMS abordan el tema en la Pauta 4, en el subtítulo *Uso secundario de registros de investigación o de muestras biológicas*.

El Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa, en su recomendación adicional de 2006, se pronunció específicamente sobre la investigación con materiales biológicos de origen humano³⁰. Su Capítulo VI – *Uso de Material biológico en proyectos de investigación*, dice:

- Regla general: Solo se debe realizar investigación en materiales biológicos en la medida que se ajustan al consentimiento otorgado por la persona involucrada. La persona involucrada puede establecer restricciones al uso de sus materiales biológicos.
- Materiales biológicos identificables:
 - Si el propósito de la investigación no se ajusta al consentimiento inicial, se deben emprender esfuerzos razonables para contactar a la persona con el fin de obtener su consentimiento para el uso propuesto.
 - Si el contacto no se consigue, a pesar de los esfuerzos, estos materiales biológicos sólo pueden usarse en investigación si se cumplen las siguientes condiciones sujetas a una evaluación independiente:
 - La investigación aborda un importante asunto de interés científico.
 - Los objetivos de la investigación no se alcanzarían razonablemente al

³⁰ Council of Europe. Recommendation on research on biological materials of human origin. http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/Rec_2006_4.pdf

menos que se utilicen los materiales biológicos para los cuales se obtuvo el consentimiento informado.

- No hay evidencia de que la persona involucrada se ha opuesto expresamente a tal uso para investigación.

Esto es solo un fragmento de la Recomendación. Es aconsejable leerlo integralmente en el caso de enfrentarse a una situación de esta naturaleza.

RUPTURA DEL CÓDIGO – APERTURA DEL CIEGO

Todo protocolo de un ensayo clínico, cuyo diseño conlleva el ciego o enmascaramiento del producto asignado a cada participante (experimental o control), debe especificar el procedimiento mediante el cual el ciego es abierto en caso necesario (ICH-E6: 6.4.8). Este procedimiento debe quedar explícitamente detallado en un POE, el que debe estar disponible en todo momento. Copias de este documento deben estar disponibles en el Archivo del Ensayo Clínico en las oficinas del patrocinador (y CRO, cuando ello aplique) y de los investigadores (ICH-E6: 8.2.17).

RAZONES Y MÉTODOS

Las razones válidas para romper el código de un paciente en particular deben estar descritas en el protocolo. Muchas veces la redacción es un poco vaga y se limita a establecer que la necesidad de abrir el ciego puede presentarse en situaciones excepcionales donde conocer los medicamentos que el paciente está recibiendo puede influir en el manejo de su condición. En realidad, estas situaciones son raras e incluso en caso de una sospecha de intoxicación por sobredosis, a menos que exista un antídoto, la información no es de mucha utilidad pues el manejo del cuadro es genérico para este tipo de situaciones.

Los métodos utilizados para romper el código son de dos tipos: uno, el más antiguo y simple, consiste en preparar un conjunto de sobres sellados, uno para cada paciente. Estos sobres quedan habitualmente a cargo del personal de farmacia quien se encarga de cumplir con el POE y de no abrir el ciego innecesariamente. Un sistema derivado de éste, pero un poco más sofisticado, es el de envases especiales que tienen una parte de la etiqueta cubierta y sellada, que se puede retirar y rasgar para acceder a la información. La integridad de estos sobres o envases debe ser verificada por el monitor en sus visitas a terreno.

El otro método utiliza tecnologías de Sistemas de Voz o Sistemas *Web* Interactivos. Estos tienen la ventaja de que la ruptura del código queda inmediatamente documentada y se puede verificar al instante, a través de un cuestionario que se debe contestar al hacer la solicitud, si las razones para abrir el ciego son válidas.

Lo importante es recordar que la técnica del ciego o enmascaramiento de los tratamientos es una de las grandes fortalezas metodológicas de los ensayos clínicos, que le permite llegar a conclusiones robustas sobre la eficacia de un fármaco. Implementar esta técnica no es fácil ni mucho menos barato. En consecuencia, el ciego es un atributo del estudio que debe protegerse durante toda su realización y no debe infringirse salvo en situaciones excepcionales, debidamente justificadas.

En relación con las decisiones de quebrar el código de asignación de tratamiento en los ensayos ciegos, es que los CEC:

- Deben asegurarse que los términos en que están redactadas las condiciones de ruptura del código en el protocolo propuesto son claras y aceptables.
- Deben discutirse con el investigador principal **antes** del inicio del estudio (y

durante su ejecución) la naturaleza y la frecuencia de los eventos adversos serios que se puede anticipar que serán observados (basados en datos epidemiológicos, toxicidad del fármaco, gravedad de la patología, etc.).

- Deben apoyarse en los DMC, cuya opinión puede ser solicitada frente a dudas de este tipo.

REPORTES DE SEGURIDAD CIEGOS O ABIERTOS

En el pasado, las agencias regulatorias no exigían la ruptura del código en los reportes expeditos (antes de 15 o 7 días) de casos individuales de SAE. Sin embargo, en los últimos años esto ha cambiado y las agencias regulatorias no aceptan más reportes ciegos. Esta mudanza está asociada a varios elementos: inicialmente, una mayor preocupación por mejorar los procesos de análisis del riesgo/beneficio de manera continua, lo que fue de la mano con el aumento de la constitución de DMC (que eran escasos y hoy son la regla) y también con el progreso tecnológico observado en las capacidades de las bases de datos de fármaco-vigilancia (por ejemplo: antiguamente los que accedían a la base de datos veían todo o no veían nada; hoy, se puede tener acceso diferenciado y auditable).

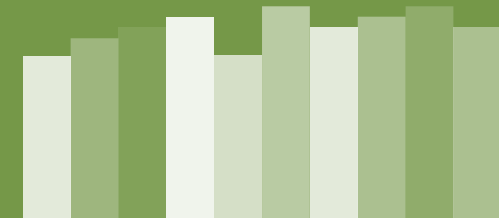
El progreso, como siempre, mejora las cosas, pero también las complica. Por ejemplo, si en un ensayo clínico se prevé la ocurrencia frecuente de SAE, la ruptura del código tornará el ciego inútil, lo que podría poner en duda los resultados del estudio. Las agencias reguladoras han propuesto opciones para evitar esta dificultad, las que no han sido armonizadas, creando alguna confusión. Un connotado experto en fármaco-vigilancia comenta este tema en su *blog*, que pueden visitar los interesados en profundizar el asunto³¹.

Como conclusión, lo recomendable es que sea el patrocinador/CRO quien rompe el código para los efectos de redactar el reporte de seguridad a la autoridad sanitaria o al DMC y que los investigadores y sus equipos deban mantenerse ciegos para no introducir sesgos en el estudio.

³¹ Bart Cobert – Breaking the blind in clinical trials – reporting to health authorities, investigators, IRBs – Ethics Committees. <http://www.c3ihc.com/blog/breaking-the-blind-in-clinical-trials-reporting-to-health-authorities-investigators-irbsethics-committees/>

9.1

■ NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS



NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

En este capítulo se dará a conocer la definición de evento adverso, la normativa vigente de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) respecto de los eventos adversos en ensayos clínicos, cuáles deben ser notificados y cuál es el flujo de la información, cómo se analiza ésta y qué se concluye.

Aún sujetos totalmente sanos pueden tener un riesgo basal para presentar evento(s) adverso(s) a un medicamento, que pueden terminar en su hospitalización o incluso muerte. Debido a que las condiciones basales del sujeto pueden aumentar el riesgo de sufrir eventos adversos, es importante elegir pacientes en los cuales ello se minimice; esto se realiza mediante los criterios de selección de pacientes para un estudio clínico. Los riesgos eventuales se conocen por los estudios preclínicos y clínicos ya realizados, además de la evidencia científica publicada.

Uno de los objetivos fundamentales de un ensayo clínico es conocer la seguridad del producto. Es por ello que los eventos adversos a medicamentos deben ser notificados, teniendo en cuenta que el ensayo clínico nunca incorporará el número de sujetos necesarios para poder evidenciar todos los posibles eventos no deseados, sobretodo en el caso de reacciones adversas raras, de baja frecuencia. La información que aporta el buen registro de los eventos adversos permitirá establecer una relación riesgo/beneficio, muy importante a la hora de presentar un medicamento para su registro sanitario.

Definiciones:

Evento Adverso (EA): Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga una relación causal conocida con dicho medicamento.

Evento Adverso Esperado: Evento descrito en el Manual del Investigador.

Evento Adverso Inesperado: Evento adverso cuya naturaleza o severidad no se corresponde con la información referente al producto. Por ejemplo: no se encuentra en el Manual del Investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o en la ficha técnica del producto en caso de un medicamento autorizado.

Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria): Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis:

- Resulta en fallecimiento.
- Amenaza la vida.
- Requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.
- Da como resultado incapacidad/invalidez persistente o importante.
- Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) Antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéutica no puede establecerse, deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase 'respuestas a un producto medicinal' significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.

Con respecto a los productos medicinales que ya están en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre con dosis habitualmente utilizadas para la

profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificar una función fisiológica.

Intensidad del Evento o Reacción Adversa:

- **Leve:** Evento adverso que el sujeto tolera bien, causa mínima molestia y no interfiere con las actividades cotidianas.
- **Moderado:** Evento adverso que es lo suficientemente molesto como para interferir con la ejecución normal de las actividades cotidianas.
- **Intenso:** Evento adverso que no permite realizar las actividades cotidianas.

Los términos grave y severo no son sinónimos, el término severo describe la intensidad de un evento específico, por ejemplo, una cefalea puede ser intensa, aunque no sea grave (seria).

Responsabilidades del Investigador:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>

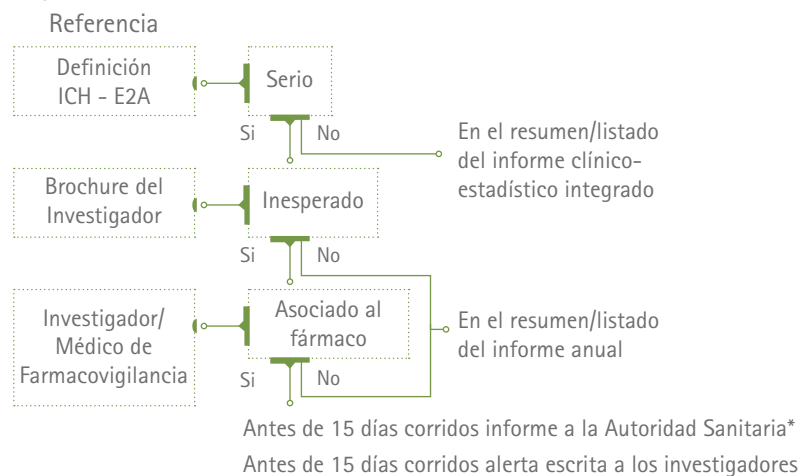
Es responsabilidad del investigador principal notificar de inmediato al patrocinador o, en su defecto, a la CRO y al Comité de Ética, todos los eventos adversos serios (EAS) que se presenten durante el estudio, excepto aquellos EAS que el protocolo u otro documento (por ejemplo: Manual del Investigador) identifica como que no necesitan un reporte inmediato. Los Eventos Adversos Serios Relacionados e Inesperados (EASRI) deben ser notificados por el solicitante (CRO y/o patrocinador) a la autoridad regulatoria local (ISP) de acuerdo a los plazos establecidos en la Resolución N°441/2012. Las notificaciones inmediatas deberán ser seguidas con mayor información por medio de notificaciones escritas detalladas. Las notificaciones inmediatas y de seguimiento deberán identificar a los sujetos por los números de código único asignados en lugar de los nombres del sujeto, números

de identificación personal o direcciones. De esa forma, el investigador deberá ayudar a cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables relacionados con la notificación de eventos adversos serios, relacionados e inesperados.

La exigencia de BPC, obliga al investigador a notificar en la ficha clínica y en el *Case Report Form* (CRF) todos los Eventos Adversos (EA). Cuando el ensayo clínico involucra pacientes con una patología compleja, puede significar una carga de trabajo considerable, pues los pacientes pueden presentar repetidos EA, ya sea producto de la patología de base o de otra condición también presente o, incluso, de otros medicamentos concomitantes. El investigador puede no entender por qué debe notificar en el CRF un EA con el él juzga no tener ninguna relación con el fármaco en estudio, pero el fundamento para esta exigencia es que el perfil de toxicidad del producto en investigación se conoce muy parcialmente al momento de realizar los ensayos de fase II o III y que, por lo tanto, se debe actuar con la mayor prudencia al momento de evaluar los EA. El perfil de toxicidad se va delineando progresivamente a medida que se van acumulando las notificaciones de EA de todos los pacientes expuestos en los diferentes ensayos clínicos realizados.

El papel del médico (investigador, coinvestigador o encargado especial para la notificación de EA) es muy importante a la hora de detectar un EA: la lectura previa del Manual del Investigador (*Brochure*) le permitirá interpretar correctamente la probabilidad de que un EA esté relacionado o no con el fármaco en estudio, ya que el conocimiento de las vías metabólicas puede entregar indicios de los órganos que pueden presentar toxicidad, o simplemente, puede que el EA ya fue descrito (incluso, a veces, comprendido su mecanismo) en las fases previas de desarrollo del fármaco.

Reporte de Eventos Adversos en Ensayos Clínicos



*Si es fatal/riesgo de muerte, entonces el informe debe enviarse a más tardar en 7 días.

La guía ICH-E6 establece que el patrocinador es responsable de la evaluación permanente de la seguridad del producto en investigación y de informar a las autoridades regulatorias, así como al CEC que autorizó el estudio, cuando nuevas informaciones disponibles puedan conllevar un impacto en la seguridad de los pacientes o modificar el curso del ensayo clínico en desarrollo.

El responsable último de la evaluación de la seguridad es el patrocinador, pues se entiende que el producto investigado puede estar siendo probado en estudios ejecutados por distintos investigadores, en distintos centros. Así, el patrocinador es el encargado de reunir toda la información y redactar un informe periódico (además de poner al día el Manual del Investigador o *Brochure*) resumiendo el perfil de seguridad actualizado del producto en investigación. Sin embargo, el patrocinador depende del investigador para informarse adecuada y oportunamente de los eventos adversos ocurridos en los pacientes expuestos al producto en investigación. El documento ICH-E2A (*Clinical Safety Management – Defi-*

nitions and Standards for Expedited Reporting),

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf, es la guía imprescindible para que el investigador cumpla esta tarea. También describe las formalidades necesarias para cumplir con las obligaciones de informar a las autoridades competentes, de acuerdo con las normativas vigentes. Es un documento de 12 páginas y su lectura debería ser obligatoria.

Todos los miembros del equipo clínico de investigación deben tener claridad respecto a la definición de Evento Adverso, pues todos deben cooperar en su identificación y documentación, aunque su interpretación y la conducta a seguir, cuando corresponda, sea responsabilidad exclusiva del médico.

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) a través del Subdepartamento de Farmacovigilancia y el Subdepartamento de Registro, establece en la Resolución 441 del 13 de febrero, 2012³²:

“El Patrocinador o la CRO (cuando el Patrocinador ha delegado en la CRO) debe reportar los Eventos Adversos Serios Relacionados e Inesperados (EASRI), tanto nacionales como internacionales, de la siguiente forma:

1.1. Los EASRI tanto nacionales como internacionales y los Reportes Periódicos de Seguridad, ocurridos tanto en ensayos clínicos fase I, II y III, deberán ser notificados a la Sección Estudios Clínicos a través de la plataforma de Notificaciones EASRI de GICONA, disponible en la página web del ISP. El formulario a usar es “Formulario de Notificación de Eventos Adversos Serios Relacionados e Inesperados Nacionales”³³. El seguimiento de las reacciones y eventos adversos serios, relacionados e inesperados, nacionales e internacionales, se enviará al ISP cuando aporte información relevante o cuando la autoridad regulatoria así lo solicite, y para el cierre del estudio.

1.2. Las Reacciones Adversas al Medicamento Serias e Inesperadas (RAMSI), nacionales, ocurridas con medicamentos que poseen registro sanitario (comparadores y/o concomitantes de ensayos fase I, II y III, y todos los medicamentos de ensayos fase IV), deberán ser notificados al Subdepartamento de Farmacovigilancia, dejando constancia que la reacción adversa ocurrió en el marco de una investigación clínica, y especificando el fármaco sospechoso.

1.3. Las sospechas de eventos adversos atribuidos a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individual. Siguiendo el orden de la Resolución 441, el investigador tiene la potestad de abrir el ciego en el caso que lo estime conveniente (considerando las consecuencias éticas de la no obtención de datos fidedignos para el estudio, luego de haber expuesto al riesgo

de la terapia al paciente). De ser el caso, y el investigador debe el ciego con el fin de un adecuado tratamiento que contrarreste el evento adverso, y ya es conocido que la administración era placebo, entonces no hay que notificar. Del mismo modo funciona, si por otro tipo de motivos se llega a conocer que el evento adverso se debió a la administración de placebo: no es necesario notificarlo.

1.4. El plazo máximo de notificación tanto de EASRI como RAMSI es de 15 días corridos a partir del momento en que el Patrocinador o CRO haya tomado conocimiento. Cuando se sospecha que la reacción o evento adverso serio e inesperado haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, se deberá notificar en el plazo máximo de 7 días corridos a partir del momento que el Patrocinador o CRO hayan tomado conocimiento. La información deberá ser completada en los 8 días siguientes.

1.5. Los eventos adversos serios, relacionados e inesperados internacionales, deberán ser notificados por el Patrocinador o CRO, en un formato resumido, bimestralmente a partir de la fecha de autorización de la importación y uso del producto farmacéutico en investigación para el ensayo clínico. Al menos debe contener la información mínima necesaria para la identificación de los casos, por si se requiriera información adicional. La notificación se realizará en el Formato Resumido de Notificación de Eventos Adversos Serios Relacionados e Inesperados Internacionales, disponible en la página web del ISP³⁴.

1.6. Las notificaciones, independientemente de cuál se trate, se comunicarán en idioma español.

1.7. Las notificaciones periódicas de seguridad (DSUR para medicamentos en investigación u otros), deberán ser enviadas anualmente a través de la plataforma GICONA, a partir de la

³³ http://www.ispch.cl/anamed/subdeptregistro/seccion_estudios_clinicos/marco_legal

³⁴ Formulario de notificación de eventos adversos serios relacionados e inesperados (EASRI) nacionales en ensayos clínicos. Disponible en el sitio web <http://www.ispch.cl/anamed/subdeptregistro/notificacion>

³² http://www.ispch.cl/anamed/_estudios_clinicos/not_easri

fecha de autorización de la importación y uso del producto farmacéutico en investigación y al término del ensayo clínico o cuando la autoridad regulatoria así lo solicite. Esta notificación consiste en una lista de los eventos adversos serios, relacionados e inesperados, tanto nacionales como internacionales, ocurridos en ensayos clínicos, agregando una conclusión de parte del Patrocinador sobre el perfil de seguridad del producto farmacéutico en investigación. De esa forma se podrá evaluar y determinar la continuidad de su desarrollo clínico en el país".

CÓMO SE ANALIZA LA INFORMACIÓN SOBRE EVENTOS ADVERSOS.

Evaluación

Grupos de farmacólogos clínicos han intentado crear sistemas de evaluación que permitan homogeneizar la manera como los médicos juzgan si un fármaco es responsable o no de un evento adverso observado en un paciente. En una publicación del año 1987³⁵, los autores identificaron, en ese entonces, 23 métodos, sin que ninguno cumpliera con criterios para ser considerado ideal.

Sin pretender ser exhaustivos en la materia ni proponer un sistema perfecto (que no existe) presentamos una lista de criterios que aparecen en la mayoría de los algoritmos existentes:

1. Criterios cronológicos: la historia cronológica del evento y de la exposición al fármaco es esencial para esta evaluación

a. ¿Cuánto tiempo después de la administración del fármaco se presentó la supuesta reacción adversa?

b. ¿La reacción adversa disminuyó y/o desapareció después de la interrupción del fármaco? Fenómeno conocido en inglés como *dechallenge*.

c. ¿La reacción adversa volvió a aparecer después de la reintroducción del

fármaco? (esto a veces ocurre por inadvertencia o en un intento de disminuir la dosis). Fenómeno conocido en inglés como *rechallenge*.

2. Criterios clínicos: la historia y el examen clínico del paciente pueden inclinar la balanza hacia una causa diferente al fármaco.

a. ¿El paciente presenta una enfermedad o condición o está recibiendo un tratamiento que explique mejor la reacción observada?

b. ¿El paciente tiene antecedentes de una reacción similar con fármacos asociados? (ejemplo: pertenecen a la misma familia fármaco-química).

3. Criterios farmacológicos: hay que indagar si lo que se sabe del fármaco en ese momento explica razonablemente la reacción observada.

a. ¿La reacción observada es bien conocida como asociada al tipo de fármaco en cuestión?

b. ¿Los datos preclínicos sustentan la asociación entre el fármaco y la reacción observada?

c. ¿Existe plausibilidad biológica? ¿El metabolismo conocido del fármaco explica razonablemente la reacción observada?

Estos criterios son útiles para que el investigador haga una evaluación fundamentada de la imputabilidad del evento observado y tome el curso de acción más acertado. Ello, a su vez, ayuda al patrocinador a recoger informaciones muy valiosas para refinar el perfil de toxicidad de su fármaco en desarrollo. En muchos casos la duda puede legítimamente persistir y el investigador debe saber que siempre puede, y debe, interrumpir el tratamiento en estudio si considera que ello es necesario para asegurar la seguridad y bienestar del paciente.

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS RELACIONADOS E INESPERADOS (EASRI) NACIONALES EN ENSAYOS CLÍNICOS

I. Información del estudio

Nº de Referencia Estudio Clínico:

Nº de Resolución:

Solicitante:

Patrocinador:

Fecha de Resolución:

Nombre de protocolo:

Nº de protocolo:

Investigador Principal:

Nombre del centro:

Fecha del reporte:

Tipo de reporte: Inicio Seguimiento Nº:

II. Descripción del Evento Adverso Serio

Relacionado e Inesperado

Evento adverso serio:

Fecha de inicio del evento:

Evento resuelto: Sí No

Criterio de gravedad:

- Muerte
- Hospitalización inicial o prolongada
- Involucre persistencia, discapacidad o invalidez significativa
- Riesgo Vital
- Anomalía congénita
- Otra condición médicamente importante

Descripción detallada del evento:

III. Información del Producto en Investigación

Iniciales:

Nº de sujeto:

Fecha de Nacimiento:

Sexo: Femenino Masculino

³⁵ Rogers AS. Adverse drug events: Identification and attribution. Drug Intell Clin Pharm 1987 Nov; 21(11): 915-20

IV. Información del Producto en investigación

Nombre del producto en investigación/comparador (1):

Dosis: Unidad: Vía de administración:

Fecha de inicio de la terapia:

Fecha de término de la terapia:

Duración de la terapia: día(s) mes(es)

Indicaciones para el uso:

¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación? Sí No No Aplica ¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación? Sí No No Aplica

Nombre del producto en investigación/comparador (2):

Dosis: Unidad: Vía de administración:

Fecha de inicio de la terapia:

Fecha de término de la terapia:

Duración de la terapia: día(s) mes(es)

Indicaciones para el uso:

¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación? Sí No No Aplica ¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación? Sí No No Aplica

Nombre del producto en investigación/comparador (3):

Dosis: Unidad: Vía de administración:

Fecha de inicio de la terapia:

Fecha de término de la terapia:

Duración de la terapia: día(s) mes(es)

Indicaciones para el uso:

¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación? Sí No No Aplica ¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación? Sí No No Aplica

Documento(s) adjunto(s):

Comentarios:

9.2

BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ENSAYOS CLÍNICOS

I. EXÁMENES DE LABORATORIO

Se debe preparar un Protocolo o Plan de Investigación Clínica que establezca la justificación de la investigación, sus objetivos, el diseño del ensayo clínico y análisis propuesto, la metodología, monitorización, ejecución y el registro de datos de la investigación en sus etapas pre-analítica, analítica y post-analítica, según los requerimientos regulatorios.

En este protocolo se debe incluir la descripción de todos los exámenes de laboratorio y procedimientos relacionados con el ensayo clínico que se realizarán a los sujetos, tanto antes como durante todo el proceso de la investigación. Se debe indicar los períodos de seguimiento en que se realizarán cada uno de estos exámenes y establecer un formulario estándar para la solicitud de análisis que debe acompañar a cada muestra que se envía al laboratorio para los diferentes análisis.

Los exámenes de laboratorio más comúnmente realizados en los estudios de investigación clínica Fase III deben incluir la evaluación de los siguientes parámetros:

Perfil Hematológico: Recuento de Eritrocitos; Hematocrito; Hemoglobina; Índices hematimétricos; Recuento de Leucocitos; Recuento Diferencial de Leucocitos; Recuento de Plaquetas; Velocidad de Sedimentación y las características al frotis.

Perfil Bioquímico: Glucosa; Nitrógeno Ureico; Urea; Colesterol Total; Ácido Úrico; Proteínas Totales; Albúmina; Globulinas; Bilirrubina total; Transaminasa oxaloacética (SGOT), Transaminasa pirúvica (SGPT), Gamaglutamil transferasa (GGT), Lactatodehidrogenasa (LDH), Fosfatasa alcalinas (FA), Calcio total, Fósforo.

Función Renal: Examen de orina completo; Creatinina en sangre y orina.

Análisis Serológicos: Prueba de Hepatitis B (antígeno de superficie); Prueba de Hepatitis C (anticuerpo antiviral C); HIV (si el estudio lo requiere).

Se deberán realizar exámenes opcionales para confirmar un resultado anormal observado en las pruebas de rutina o para evaluar posibles efectos adversos. Estos exámenes incluyen:

Perfil Lipídico: Triglicéridos; Colesterol Total; Colesterol HDL; Colesterol LDL; Colesterol VLDL; Índice de Colesterol Total/HDL.

Perfil Hepático: Transaminasas SGOT y SGPT; GGT; Fosfatasa Alcalinas; LDH; Albúmina; Protrombina; Bilirrubina (directa e indirecta).

Test de Embarazo: Se debe asegurar que las voluntarias mujeres no están embarazadas o que no sea probable que se embaracen hasta después del estudio.

Otros exámenes específicos: Cultivos de Orina y Sangre; Exámenes de otros fluidos corporales; Niveles de Anticuerpos; Biomarcadores Específicos.

II. ETAPA PRE-ANALÍTICA

A) Características de la Muestra

Las características de la muestra deben ser registradas en un Formulario de Registro Clínico Individual y debe incluir los siguientes aspectos: nombre del investigador principal; nombre del laboratorio; fecha; edad, sexo, peso, altura y etnia (si corresponde); hábitos particulares; criterios específicos de inclusión; enfermedades y tratamientos concomitantes al inicio del estudio clínico; uso de otros medicamentos; esquema terapéutico; información sobre el cumplimiento del tratamiento; cualquier otra información relevante para el estudio clínico.

Se recomienda que en este formulario de Registro Clínico del Paciente se incorporen todos los resultados de los exámenes clínicos realizados al inicio y durante todo el estudio clínico.

B) Métodos de Toma de Muestras

El laboratorio debe establecer procedimientos documentados para la correcta toma, identificación y manipulación de muestras con el objeto de asegurar la trazabilidad, confidencialidad y reconstrucción de la cadena de custodia para una posible evaluación retrospectiva de la muestra, si es requerida.

El laboratorio debe disponer de instructivos con las actividades previas a la toma de muestras que incluyen la preparación del paciente, tipo y cantidad de muestra, descripciones del recipiente de la muestra, rotulado, almacenamiento previo al envío al laboratorio y disposición segura de los materiales.

Se deben considerar las precauciones estándares recomendadas por el Ministerio de Salud para la extracción de fluidos corporales y el control de infecciones en la atención de salud.

Es importante evitar la coagulación y la hemólisis en la toma de muestras de sangre, ya que pueden alterar los exámenes clínicos posteriores.

Se recomienda tomar dos muestras de sangre y/u orina al paciente, una para el análisis inmediato y la segunda para el respaldo de las muestras que pueden ser requeridas para estudios confirmatorios de análisis farmacocinético, metabólico u otro tipo de examen confirmatorio.

En el caso de toma de muestras de otros fluidos corporales, se sugiere considerar las recomendaciones propuestas por la ABN (*Australasian Biospecimen Network*).

C) Traslado de Muestras

El sistema logístico de traslado de muestras debe realizarse de acuerdo con un procedimiento que considere los requisitos de embalaje, el registro de las condiciones de transporte (temperatura, humedad y

tiempo) y la correcta identificación de las muestras. Se recomienda que este proceso sea sometido a un procedimiento de control de calidad para verificar la conformidad de los requerimientos.

Para el traslado de muestras dentro de la misma institución se debe utilizar un recipiente hermético debidamente identificado y mantener su posición vertical para evitar pérdidas de muestras.

Para el traslado de muestras de una institución a otra se debe utilizar el sistema de triple embalaje. Los documentos adjuntos a las muestras deben ser introducidos en sobres plásticos, puestos entre el embalaje secundario y terciario según se especifica en las regulaciones nacionales vigentes.

El laboratorio debe establecer un sistema documentado para identificar en forma inequívoca las muestras que serán analizadas y registrar su identificación en el estudio, el origen, la fecha de llegada y las condiciones en que llegó la muestra al laboratorio de análisis.

D) Almacenamiento de Muestras

El laboratorio debe tener instalaciones y equipos adecuados para el almacenamiento seguro de muestras biológicas. Debe tener registros de control de la temperatura de los refrigeradores durante todo el periodo de almacenamiento de las muestras. Se recomienda que este equipo sea de uso exclusivo para el almacenamiento de las muestras del estudio clínico y con acceso restringido.

Las muestras se deben almacenar en condiciones que aseguren su identidad, estabilidad, integridad y trazabilidad durante todo su periodo de almacenamiento. Algunas recomendaciones para el tiempo y temperatura de almacenamiento a largo plazo de muestras frescas son indicadas por las organizaciones ISBER (*International Society for Biological*

and Environmental Repositories), ABN (Australian Biospecimen Network) y la OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development).

El laboratorio debe establecer procedimientos que consideren las acciones a seguir para el manejo, almacenamiento o eliminación de las muestras biológicas en caso de contingencia (por ejemplo, fallas eléctricas, servicios de limpieza).

Las muestras almacenadas no pueden ser utilizadas en otros estudios, a menos que ello esté estipulado en el consentimiento informado del paciente.

III RECURSOS HUMANOS

A) Personal

Se debe establecer y describir la organización técnico-científica y estructura administrativa del estudio clínico mediante un organigrama.

El laboratorio debe establecer un procedimiento documentado para la gestión de personal y mantener registros de todo el personal para evidenciar el cumplimiento con los requisitos de educación, capacitación, conocimiento técnico y experiencia necesaria para sus funciones asignadas. Estos registros incluyen *curriculum vitae*, descripción de cargo, registro de capacitaciones, acuerdo de confidencialidad y su rol en el estudio clínico.

Se debe asegurar las competencias de todas las personas que participan en el estudio y operan equipos específicos, instrumentos, sistemas computarizados u otros dispositivos y que realizan ensayos y/o calibraciones, validaciones o verificaciones.

Se debe asegurar que el personal ha comprendido claramente sus funciones y dónde las realizarán durante el ensayo clínico. Todo el personal que participa en las diferentes actividades del ensayo clínico debe estar

familiarizado con las buenas prácticas de laboratorio y clínicas.

El personal que se incorpore durante el transcurso del ensayo clínico debe recibir una inducción general del proyecto, de las actividades que va a desempeñar y del sistema de gestión de calidad.

B) Capacitación

Se debe establecer un plan de capacitaciones para asegurar que todo el personal que participará en el ensayo clínico recibirá una capacitación adecuada y en forma continua. Todas las capacitaciones (internas o externas) deben quedar registradas, como evidencia objetiva del cumplimiento de este requisito.

El laboratorio debe proporcionar capacitación a todo el personal en: buenas prácticas de laboratorio y clínicas, sistema de gestión de calidad, procesos y procedimientos de trabajo asignados, bioseguridad, ética, confidencialidad de la información, los objetivos y protocolo del ensayo clínico, operaciones específicas con sistemas o programas computarizados (ISO 14155:2012; ISO 15189:2013).

C) Asignación de funciones

El Investigador Principal (IP) del ensayo clínico es responsable de definir, establecer y asignar las tareas y funciones a su equipo, las cuales deben quedar previamente establecidas en un documento. En el caso de delegación de funciones, se debe describir claramente su alcance en el documento de asignación de funciones.

El IP es responsable de asegurar los recursos humanos, debidamente calificados, los recursos materiales, el equipamiento y las instalaciones necesarias para el correcto desarrollo del ensayo clínico, de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio y clínicas.

El IP es responsable de designar co-investigadores y coordinadores para asumir la

responsabilidad de la conducción del estudio; personal médico calificado para dar asesoría en los problemas médicos relacionados con el estudio; los monitores necesarios para monitorizar el estudio adecuadamente y a el(los) consultor(es) externo(s) si se requiere.

El IP es responsable del cumplimiento del Protocolo o Plan de Ensayo Clínico y de la supervisión de cualquier individuo o a quién él asigne las tareas del ensayo.

Los co-investigadores y el personal técnico son responsables por la calidad de los datos primarios del estudio (originales) y de registrar de forma inmediata y segura estos datos en cumplimiento con los principios de las buenas prácticas de laboratorio.

La descripción de las diferentes funciones del IP y del personal científico-técnico que participa en el ensayo clínico se explicita en diferentes normativas nacionales e internacionales.

IV REGISTROS

Se deberá establecer un procedimiento para la creación, identificación, colección, trazabilidad, recuperación, almacenamiento, mantenimiento, control de cambios, eliminación y control de documentos administrativos y técnico/científicos tanto físicos como electrónicos.

Se deberán elaborar procedimientos de operación estándar o procedimientos normalizados de trabajo y sus respectivos registros, en los casos que corresponda, como evidencia objetiva trazable y auditable del cumplimiento de los requisitos normativos. Se debe proteger la confidencialidad de todos los documentos y registros que incluyen la identidad de los voluntarios del estudio de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las regulaciones nacionales.

Todos los registros de gestión de calidad y técnico-científicos deben ser veraces, exactos,

oportunos, legibles, de fácil recuperación y permanecer almacenados en un lugar de acceso restringido. Cualquier cambio o corrección de un registro o documento (físico o electrónico) deberá ser indicado en dicho documento.

Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, gestionada y almacenada para permitir su correcta y precisa interpretación, verificación y presentación en informes. Cualquier discrepancia entre los datos reportados y los registros originales deberá ser explicada por escrito; esto se aplica a todos los registros, tanto físicos como electrónicos.

Los documentos y registros del ensayo clínico, incluyendo las fases preanalítica, analítica y postanalítica, deberán conservarse por al menos 2 años una vez finalizado el estudio, o por más tiempo si así lo estipulan los requisitos regulatorios nacionales o por un acuerdo con el patrocinador del estudio.

El laboratorio deberá establecer un procedimiento para asegurar que los registros electrónicos son almacenados en forma segura, con control de accesos y privilegios otorgados a cada usuario. Se recomienda mantener un respaldo de la información en una copia de seguridad.

ETAPA ANALÍTICA V INFRAESTRUCTURA

El ensayo clínico se debe realizar en un centro de investigación previamente seleccionado y se debe verificar y documentar su calificación o acreditación por las autoridades pertinentes o bien por el Comité de Monitorización designado por el patrocinador del estudio, según la ISO14155:2012.

Las instalaciones deben proporcionar todas las condiciones requeridas para el correcto desempeño de las diferentes actividades

del ensayo clínico, minimizando cualquier alteración que podría afectar la calidad de la investigación. Se recomienda un acceso controlado a las instalaciones considerando la seguridad, confidencialidad y calidad de los análisis y resultados de laboratorio.

Se debe asegurar que las condiciones ambientales (iluminación, fuentes de energía, temperatura) sean revisadas, controladas y documentadas para evitar su efecto en la calidad de las mediciones.

Se recomienda disponer de áreas designadas para cada tipo de trabajo y un adecuado grado de separación entre las diferentes actividades del laboratorio para asegurar la calidad de los resultados. Algunas de las áreas que deberían estar separadas son: 1) Área de lavado de material y eliminación de desechos biológicos y químicos; 2) Área de almacenamiento de muestras y reactivos; 3) Área de almacenamiento de archivos con información de pacientes, resultados e informes.

Se deben establecer procedimientos de limpieza de las dependencias, almacenamiento y eliminación segura de los distintos tipos de residuos (químicos y biológicos). Se debe disponer de registros de estas actividades y de una supervisión de su cumplimiento.

Las instalaciones deben cumplir los requisitos de bioseguridad que garanticen la protección del personal de acuerdo con el reglamento de bioseguridad de la institución y las normativas nacionales.

VI MÉTODOS

La selección de los métodos que se utilizarán en el estudio debe basarse, principalmente, en criterios analíticos (método validado para su uso previsto en clínica) y criterios de aplicabilidad (disponibilidad de equipos, tiempo y costos).

Los métodos para medir los parámetros clínicos más usados son aquellos especificados como dispositivo médico para el diagnóstico *in vitro*, o aquellos métodos publicados en la literatura científica especializada y autorizada, o en normas y directrices de consenso internacional o regulaciones nacionales. También se pueden usar métodos desarrollados o diseñados por el propio laboratorio, los cuales deberán estar previamente validados.

Los métodos seleccionados pueden ser manuales, automatizados o semiautomatizados, y deben ser reproducibles, específicos, sensibles y validados de acuerdo con las normativas internacionales. Algunas de las técnicas más utilizadas para la determinación de parámetros clínicos son la quimioluminiscencia, ensayos inmunoenzimáticos, espectrofotométricos, fluorescentes y físico-químicos.

Los métodos o ensayos analíticos validados por el fabricante y que se usan sin modificaciones deberán ser verificados por el laboratorio antes de iniciar el estudio. El proceso de verificación de desempeño del producto debe ser documentado.

El laboratorio deberá validar los métodos analíticos que no estén estandarizados, o que han sido desarrollados por el propio laboratorio, los métodos validados que han sido modificados y los métodos que se utilicen fuera del ámbito de uso previsto. La validación debe realizarse de acuerdo con las regulaciones nacionales e internacionales y debe incluir la sensibilidad, especificidad, precisión, exactitud, reproducibilidad, efecto de sustancias interferentes, límite de detección, límite de cuantificación y medida de incertidumbre.

El laboratorio deberá determinar la medida de incertidumbre de la medición para cada método de la etapa analítica y se utilizará para informar los valores medidos en las muestras de pacientes.

Se deben preparar documentos con los procedimientos de operación estándar para cada método analítico, los que deberán ser revisados y aprobados previamente. Esta revisión debe ser documentada como evidencia objetiva e informada al equipo de trabajo.

Los documentos de cada método analítico deben describir: fundamento del método; características técnicas de los equipos, reactivos y materiales; condiciones de la muestra; descripción de todos los pasos del procedimiento analítico; procedimiento de calibración y método de cálculo de resultados; intervalo analítico y los intervalos de referencia biológica.

Los reactivos, calibradores y estándares no deben exceder la fecha de expiración indicada por el fabricante. El protocolo del método no se puede modificar: cualquier cambio o modificación debe ser registrado por escrito y realizado previa autorización.

Si el ensayo clínico contempla varios centros clínicos para obtener los parámetros del estudio, todos los centros deben usar los mismos métodos o bien usar un laboratorio clínico central para que los resultados sean comparables. Se deben diseñar indicadores de calidad que verifiquen la obtención de resultados veraces y comparables.

VII CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS FUERA DEL RANGO DE REFERENCIA

Cualquier resultado fuera del rango de referencia debe documentarse e informarse inmediatamente para verificar posibles errores de la etapa preanalítica o analítica. Se recomienda realizar registros y gráficos con los resultados del seguimiento retrospectivo y prospectivo de estas muestras.

Se debe descartar la posibilidad de un error aleatorio que pueda estar afectando

la medición; por ejemplo: inestabilidad del instrumento, variaciones de temperatura, variaciones en los reactivos, estándares y calibradores, variaciones en el control de los tiempos y variabilidad en los operadores.

Cualquier resultado fuera del rango de referencia debe ser verificado solicitando al o los pacientes una nueva muestra para repetir su análisis inmediatamente. Si se verifica el valor, se debe proporcionar datos adicionales, tales como los valores de exámenes anteriores y posteriores, incluir otros exámenes de laboratorio relacionados y se debe solicitar la asesoría de expertos médicos.

El(los) médico(s) calificado(s), debidamente identificado(s) en el protocolo, es el responsable del monitoreo de los parámetros clínicos del ensayo clínico y debe presentar un plan de seguimiento específico documentado para controlar los pacientes que presentaron resultados anormales. Este documento debe incluir la duración del seguimiento médico y el tipo y número de exámenes necesarios para monitorear la condición de salud del paciente.

Una vez confirmados los resultados alterados, usando la misma u otra tecnología, se debe establecer el significado clínico, el posible efecto adverso del medicamento en estudio y elaborar un informe de seguridad.

VIII DISCREPANCIAS ENTRE ENSAYOS OMITIDOS Y AGREGADOS

La validez de un ensayo clínico puede verse comprometida por la exclusión u omisión de datos obtenidos durante el estudio. Por lo tanto, en la conducción del ensayo clínico se debe minimizar la omisión de resultados.

Se debe establecer en un documento la definición del método estadístico que se aplicará para estimar la cantidad aceptable de omisiones o inclusiones que no afectarán los resultados del estudio. El método

debe ser conservador y no debe favorecer la hipótesis del estudio sobreestimando o subestimando los resultados finales. En el documento se debe incluir si se incorporarán nuevos pacientes y las condiciones en que se realizará para afectar en el mínimo el significado estadístico de los resultados del estudio.

Se debe realizar un análisis de sensibilidad para evaluar diferentes métodos estadísticos en el manejo de los datos omitidos, de acuerdo con lo establecido por normativas internacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

IX PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD

Las normativas internacionales de buenas prácticas clínicas recomiendan que el laboratorio establezca un programa de evaluación externa de aseguramiento de la calidad para comparar el análisis e interpretación de los resultados.

Se recomienda realizar ensayos de aptitud o competencia en laboratorios que cumplan con las normativas nacionales e internacionales de buenas prácticas de laboratorio y clínicas y los requisitos de la ISO 17043. Estos laboratorios deben documentar un plan antes del inicio del programa que incluye los objetivos, el propósito y el diseño básico del programa de evaluación para las etapas pre-analítica, analítica y post-analítica.

Para cumplir los objetivos del programa se deben desarrollar diseños estadísticos basados en la naturaleza de los datos (cuantitativos o cualitativos, incluyendo ordinales y categóricos), las hipótesis estadísticas, la naturaleza de los errores y el número esperado de resultados. Algunas recomendaciones sobre métodos estadísticos para comparar resultados se indican en la ISO 13528:2015.

La evaluación del desempeño del laboratorio debe ser revisada por un equipo de trabajo calificado, establecido previamente, el cual deberá asegurarse que se implementen las medidas correctivas pertinentes si los criterios de desempeño no están completos y se presentan "no conformidades".

Se recomienda que los resultados de los ensayos sean comparados utilizando, en lo posible, los mismos métodos y equipamiento. En el caso que se utilice otra metodología o equipamiento, se debe establecer los criterios de aceptabilidad para la comparación y realizar un seguimiento de las actividades.

X SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

La dirección del laboratorio debe proporcionar evidencia de su calificación o acreditación por las autoridades pertinentes y de su compromiso con el desarrollo e implementación del sistema de gestión de la calidad para el mejoramiento continuo de su efectividad.

El laboratorio debe cumplir con los requisitos de la documentación y control de documentos que garantice el uso correcto del documento vigente y su trazabilidad. Todos los procedimientos de operación estándar deben estar aprobados y autorizados antes de su implementación.

Las actividades del laboratorio deben ser auditadas periódica y sistemáticamente, en forma interna y externa, para verificar el cumplimiento de los requisitos del sistema de gestión de calidad y, si fuera necesario, para aplicar acciones preventivas y correctivas.

Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, construidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados y mantenidos según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo en el ambiente de trabajo. El usuario debe adquirir los equipos de un proveedor capaz

de suministrar apoyo técnico y mantenimiento según sea necesario.

El laboratorio debe mantener una carpeta con toda la documentación del equipo, incluyendo el manual, descripción del funcionamiento, listado de repuestos principales, los registros de las mantenciones, verificaciones y calibraciones.

La calificación de instalación, operación y desempeño del equipo debe ser realizada por el Servicio Técnico autorizado por el proveedor, quien debe entregar los respectivos certificados de la calificación. El mantenimiento del equipo y las verificaciones de desempeño pueden ser realizados por un equipo de especialistas, interno o externo.

La trazabilidad de cualquier tipo de análisis debe ser demostrada con evidencia objetiva (registros) durante todo el proceso (etapa pre-analítica, analítica y post-analítica) del ensayo clínico.

El análisis y gestión de los riesgos asociados con el producto en investigación se deben estimar y documentar de acuerdo con los requisitos especificados en las normativas ISO 14971 e ISO 14155. Se debe incluir la identificación de los riesgos residuales, las contraindicaciones y efectos adversos esperados para el producto en investigación. El análisis del riesgo permite el cumplimiento de cualquier requisito de notificación para los efectos adversos serios esperados e inesperados del producto.

Se recomienda evaluar y seleccionar a los proveedores de insumos críticos en función de su capacidad para suministrar productos de acuerdo con los requisitos de compra establecidos por el laboratorio.

El laboratorio debe establecer indicadores de la calidad para el seguimiento y evaluación del desempeño en todos los procesos que incluyen las etapas pre-analítica, analítica y post-analítica.

El laboratorio debería realizar una monitorización del ensayo clínico para verificar que la ejecución del ensayo clínico cumple con el plan de investigación aprobado, sus enmiendas subsiguientes y los requisitos reglamentarios aplicables.

XI RANGOS DE RESULTADOS

El laboratorio debe definir los intervalos de referencia biológicos o valores de decisión clínica, y documentar el origen de los valores asignados a estos rangos. Se puede adoptar los intervalos de referencia publicados en la literatura científica, los valores propuestos por el fabricante de su procedimiento de medida, los valores obtenidos por otros laboratorios que comparten el mismo sistema de medida, o establecer sus propios rangos de referencia.

El laboratorio debe establecer un procedimiento documentado con los criterios de aceptabilidad de los intervalos de referencia adoptados, el que debe incluir: el método de verificación del intervalo, la comparación de los métodos de medición (variabilidad metrológica), especificaciones de calidad y la comparación de la similitud entre ambas poblaciones.

Cuando un intervalo de referencia ya no es adecuado para la población afectada, se deben hacer los cambios apropiados y comunicarlos a los usuarios. En caso de que el laboratorio cambie el procedimiento de algún examen debe revisar los intervalos de referencia, según sea aplicable.

Los intervalos de referencia pueden estimarse a partir de valores producidos por el propio laboratorio. La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) ha elaborado recomendaciones para la producción de valores de referencia biológicos y los cálculos estadísticos necesarios para generar un intervalo de referencia validado.

FASE POST-ANALÍTICA

El laboratorio debe establecer procedimientos para asegurar que el personal autorizado revisa los resultados de los exámenes y los evalúa frente al control interno de calidad, la información clínica disponible y los resultados de los exámenes anteriores.

Se deben establecer, aprobar y documentar los criterios de revisión en caso de que la revisión de resultados implique la selección e informe automatizados.

El laboratorio debe establecer procedimientos documentados para la emisión de los resultados de los exámenes, incluyendo detalles de quién puede emitir resultados y a quién. Los procedimientos deben asegurar que se cumplen los requisitos especificados en la ISO 15189:2013.

El laboratorio debe establecer un procedimiento para la identificación, obtención, retención, indexación, acceso, almacenamiento, mantenimiento y disposición segura de las muestras e informes de resultados de pacientes durante todo el ensayo clínico.

Después de finalizar el ensayo clínico, el director del estudio deberá asegurarse de que su informe final sea preparado, revisado, aprobado y entregado a las agencias reguladoras. El informe final debe cumplir con la estructura y contenidos especificados en la reglamentación aplicable, incluso si el ensayo clínico se interrumpió en forma anticipada.

Los documentos del ensayo clínico deben conservarse por al menos dos años o según lo requieran los requisitos regulatorios aplicables. Se deben tomar medidas para asegurar la seguridad del almacenamiento de la información.

Bibliografía - Links:

I. EXÁMENES DE LABORATORIO

<http://www.ispch.cl/ensayos-clinicos>
ISP Ensayos clínicos.

ISO 15189:2013 ISO 15189:2013 Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

ISO14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073113.pdf>
FDA Guideline for Industry. Structure and content of clinical study reports.

http://www.politicafarmacaceuticas.cl/wp-content/uploads/2011/10/NORMA-EQT_RESOL_EX_727_05.pdf
MINSAL Criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile.

II. ETAPA PRE-ANALÍTICA

<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
Declaración de Helsinki.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>
WHO Clinical Laboratory Practice (GCLP) Special Programme for Research Et Training in Tropical Diseases (TDR).

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18681es/s18681es.pdf>
OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)
OECD Principles on good laboratory practice.

ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

ISO14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf>
FDA E6(R2) Good clinical practice.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073113.pdf>
FDA Guideline for industry. Structure and content of clinical study reports.

<http://web.minsal.cl/portal/url/item/87957ff07b7cb1bee04001011f0135da.pdf>
MINSAL Normas de aislamiento y manual de procedimientos.

http://web.minsal.cl/sites/default/files/files2/Infograma_Precuciones_Estandares_0.pdf
MINSAL Precauciones estándares para el control de infecciones en las atenciones en salud.

http://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa_Transp_Sust_Infecciosas.pdf
ISP Normativa técnica para el transporte de sustancias infecciosas a nivel nacional hacia el Instituto de Salud Pública.

https://www.ucdmc.ucdavis.edu/biorepositories/pdfs/bestpractices/ISBER_Best-practices-repositories_3rd-edition.pdf
ISBER Best practices for repositories.

<https://www.oecd.org/sti/biotech/38777417.pdf>
OECD Best practice guidelines for biological resource centres.

http://www.iss.it/binary/ribo/cont/ABN_SOPs_Review_Mar07_final.pdf
ABN Biorepository protocols.

III RECURSOS HUMANOS

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-trainee.pdf>
WHO Training manual. Good laboratory practice (GLP).

http://www.ispch.cl/sites/default/files/Resolucion_460_Buenas_Practicas_Clinicas_13022015.pdf
ISP Guía de buenas prácticas clínicas.

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
OPS Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>
FDA Normas de buenas prácticas clínicas (BPL).

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf>
FDA E6 (R2) Guideline for good clinical practice.

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&tdoclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&tdoclanguage=en)
OECD Principles on good laboratory practice.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf
EMA ICH E 3 Structure and content of clinical study reports.

IV REGISTROS

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

OPS Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf>

WHO Training manual. Good laboratory practice (GLP).

http://www.ispch.cl/sites/default/files/Resolucion_460_Buenas_Practicas_Clinicas_13022015.pdf

ISP Guía de buenas prácticas clínicas.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf> FDA E6 (R2) Guideline for good clinical practice.

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04d-0440-gdl0002.pdf>

FDA Guidance for industry. Computerized systems used in clinical investigations.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM328691.pdf> FDA Guidance for industry. Electronic source data in clinical investigations.

ETAPA ANALÍTICA V INFRAESTRUCTURA

ISO14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

<http://web.minsal.cl/portal/url/item/c368a4c-10c340100e040010164010960.pdf>

MINSAL Norma técnica de buenas prácticas de laboratorio.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-trainee.pdf>

WHO Training manual. Good laboratory practice (GLP).

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>

WHO Clinical Laboratory Practice (GCLP) Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)
OECD Principles on good laboratory practice.

VI MÉTODOS

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

ISO 17025 Requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y de calibración.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>

WHO Clinical Laboratory Practice (GCLP)

Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22409en/s22409en.pdf>

WHO Laboratory quality standards and their implementation.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm386366.pdf>

FDA Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm073384.pdf>

FDA Guidance for Industry. Q2B Validation of analytical procedures: methodology.

VII CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS FUERA DEL RANGO NORMAL

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm073113.pdf>

FDA Guideline for industry. Structure and content of clinical study reports.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073122.pdf>

Guidance for industry E6 good clinical practice: Consolidated guidance.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>

FDA Normas de buenas prácticas clínicas (BPL).

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126572.pdf>
FDA Guidance for clinical investigators, sponsors, and IRBs adverse event reporting to IRBs – Improving human subject protection.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf
EMA ICH Topic E 3 Structure and content of clinical study reports.

VIII DISCREPANCIAS ENTRE ENSAYOS OMITIDOS Y AGREGADOS

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003641.pdf

EMA Points to consider on missing data.

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126489.pdf>
FDA Guidance for sponsors, clinical investigators, and IRBs. Data retention when subjects withdraw from FDA-regulated clinical trials.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/pseat_cta_meiep_dec-eng.php
Health Canada. Protocol safety and efficacy assessment template clinical trial application.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf>
FDA E6(R2) Good clinical practice.

IX PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD

ISO 17043:2013 Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud.

ISO 13528:2015 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison.

X SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

ISO 14971:2012 Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-trainee.pdf>

WHO Training manual. Good laboratory practice (GLP).

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073511.pdf>

FDA Guidance for industry. Q9 Quality risk management.

XI RANGOS DE RESULTADOS

ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

<http://www.ifcc.org/>
International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

<http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/190201200802.pdf>
IFCC Reference intervals. Practical aspects.

<https://www.aacc.org/>
American Association for Clinical Chemistry

Clinical and Laboratory Standards Institute's (CLSI) newly revised document Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition C28-A3

FASE POST-ANALÍTICA

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>

WHO Clinical Laboratory Practice (GCLP) Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf

EMA ICH Topic E 3 Structure and content of clinical study reports.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf>

FDA E6(R2) Good clinical practice.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>
FDA Normas de buenas prácticas clínicas.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073113.pdf>

FDA Guideline for Industry. Structure and content of clinical study reports.

10

ETAPA DE ANÁLISIS, CIERRE Y PUBLICACIÓN

ETAPA DE CIERRE – ANÁLISIS – PUBLICACIÓN

La última etapa del ensayo clínico corresponde al cierre del protocolo en los centros de investigación, seguido del análisis de los datos y la publicación de los resultados correspondientes. En caso de tratarse de un ensayo clínico realizado con vistas a obtener el registro sanitario de un fármaco, más importante que la **publicación en una revista científica** indexada es la redacción del **informe del ensayo clínico** en conformidad con la guía ICH-E3 (*Structure and Content of Clinical Study Reports*) el cual debe preceder a la publicación de sus resultados.

CIERRE DEL PROTOCOLO EN LOS CENTROS

La fecha del cierre del protocolo en el centro lo determina el investigador en acuerdo con el Monitor. Los procedimientos involucrados han sido, idealmente, detallados en el POE respectivo vigente en el centro de investigación. El Monitor de Ensayo Clínico realiza una visita de cierre en fecha convenida, que habitualmente se realiza unas dos semanas después de cumplida la última visita del último paciente reclutado en el centro.

Durante la visita de cierre, que puede durar un día completo e incluso dos, el Monitor verificará que todos los archivos del estudio (administrativos, regulatorios, clínicos, de farmacia, etc.) están completos y listos para ser almacenados. El Monitor repasará con el investigador los acuerdos respecto al almacenamiento de los archivos, esto es, respecto al lugar donde quedarán guardados y disponibles para una eventual inspección, así como respecto a la duración de dicho almacenamiento (2, 5 o 15 años, según la reglamentación aplicable.)

Otro aspecto importante de la visita de cierre es la verificación de la contabilidad

de farmacia y los acuerdos para disponer de los fármacos de investigación sobrantes (destrucción en el mismo sitio si existen las instalaciones apropiadas o retorno al patrocinador, según corresponda).

En algunos casos, la visita de cierre puede ser la ocasión para repasar con el investigador la vigencia y los términos de los acuerdos financieros y los relativos a la publicación de los resultados.

El investigador principal, a cargo de las comunicaciones con el CEC, debe informar la fecha oficial del cierre de los centros en su informe final. Por su parte, el patrocinador debe hacerlo ante la entidad reguladora (ISP – ANAMED).

Existe la posibilidad de abrir el ciego para todos los participantes, con posterioridad al término del ensayo clínico, seguida de la entrega de información a cada voluntario que participó. Al respecto, no existe regulación que exija que esto se lleve a cabo, tampoco lo abordan las guías éticas, salvo la guía CIOMS que indica en su Pauta 5 titulada: "Obtención del consentimiento informado: Información esencial para potenciales sujetos de investigación", en el acápite 4, que se debe informar sobre "las características del diseño de la investigación (por ejemplo, aleatoriedad, doble ciego), y que no se informará al sujeto del tratamiento asignado hasta que el estudio se haya completado y el experimento a ciegas haya perdido tal carácter". Esto raramente se cumple, exceptuando el caso de pacientes cuya condición no logra ser mejorada con el arsenal terapéutico disponible (por ejemplo: una epilepsia refractaria a tratamientos habituales) y que durante el ensayo clínico consiguen ser estabilizados; estos pacientes deberán saber a qué tratamiento fueron asignados, para que el médico tratante pueda continuar el tratamiento que está siendo eficaz en ellos.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis previsto no podrá comenzar hasta que se haya completado la verificación y limpieza de los datos por el personal de DM. El responsable de DM para el ensayo clínico es el encargado de definir el día a partir del cual la base de datos no podrá ser sujeta a nuevas correcciones o modificaciones; para ello se debe bloquear el acceso a la base de datos de manera segura y confiable. Una copia de esta base de datos así "congelada" debe guardarse cuidadosamente, pues contiene los datos crudos del estudio.

Como vimos en capítulos anteriores, buena parte del análisis estadístico ya fue definido en el SAP. La secuencia de comandos (el archivo *Do* de Stata o el *Script* de R; también llamado genéricamente "el código") del paquete estadístico utilizado, también fue preparada con antelación, por lo que el análisis principal y los análisis secundarios previstos pueden iniciarse sin demora. Estos resultados pueden sugerir análisis exploratorios no previstos, que pueden realizarse con los debidos resguardos (esto es, transparencia respecto a que se trata de un análisis *post hoc* y ajustes al umbral de significación estadística). Lo esencial es asegurarse que, a partir de los datos crudos y del código del paquete estadístico (el cual fue estructurado en forma ordenada y secuencial) será posible reproducir el análisis y, por lo tanto, llegar siempre a los mismos resultados. Esto es de especial importancia cuando se someten los datos a agencias reguladoras que requieren recibir los datos crudos junto con toda la documentación exigida, pues ellas pueden decidir reproducir el análisis que sustentó los resultados presentados.

PUBLICACIÓN

Los ensayos clínicos se realizan con el fin de identificar intervenciones eficaces y seguras que se puedan agregar al arsenal terapéutico de los profesionales de la salud. Aquí radica la importancia de la publicación científica y la difusión de todos los resultados, sean positivos, negativos o no concluyentes. Hoy se exige mayor transparencia, exhaustividad y calidad de las publicaciones, para evitar el sesgo de publicación.

Actualmente las revistas científicas de mayor renombre exigen o recomiendan anexas en su versión electrónica los suplementos de información que no caben en el manuscrito, pero quedan a disposición de los lectores en un repositorio. Los ensayos clínicos se están publicando en las revistas científicas médicas con un grado de detalle y exhaustividad similar al requerido por las agencias reguladoras que otorgan la autorización de comercialización (ver el acápite Informe del Ensayo Clínico ICH-E3, de este capítulo).

REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Con el fin de aumentar la transparencia y disminuir el sesgo de publicación, actualmente todos los ensayos clínicos deben ser **inscritos en un registro de ensayos clínicos, antes de comenzar el reclutamiento de los pacientes**. La Organización Mundial de la Salud respalda e incentiva esta iniciativa y mantiene en su sitio web un catastro de Registros que cumplen con los requisitos básicos ("Registros acreditados"). El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE)³⁶ demanda a sus revistas integrantes que para recibir manuscritos

³⁶ ICMJE Clinical Trial Registration. <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publication-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>

de ensayos clínicos exijan que, antes de haberse iniciado, ellos hayan sido inscritos en uno de los registros acreditados por la OMS³⁷ o en el registro de los EE.UU.: www.clinicaltrials.gov³⁸.

En consecuencia, quien quiera realizar un ensayo clínico debe escoger un Registro acreditado, sin limitación por áreas geográficas. Lo que importa es que sea un Registro único; vale decir: un ensayo clínico multicéntrico o multinacional debe ingresarse a un solo Registro, el cual le asigna un número identificador. Este número único debe mencionarse en el manuscrito para que los revisores y los lectores puedan confrontar lo que los autores planearon hacer con lo que efectivamente hicieron. Si la revista donde se piensa publicar no lo exige, es una buena práctica registrar de todas maneras el ensayo clínico y mencionarlo en el manuscrito.

En la plantilla de Protocolo para Ensayo Clínico (ver Anexo 2. Disponible en versión digital, página web ISP Chile) aparece este número en el encabezado de página.

REPRODUCIBILIDAD DE LOS RESULTADOS

Sin querer entrar en la complejidad del tema de la reproducibilidad de los resultados de la investigación biomédica, es necesario hacer notar aquí la importancia de publicar con suficiente detalle todos los aspectos de la investigación realizada (particularmente los métodos, los tratamientos ensayados, el análisis de los datos, etc.) para permitir, por un lado, a los clínicos aplicar correctamente la nueva intervención que demostró ser más eficaz que su comparación y, por otro lado, a otros equipos de investigadores repro-

ducir la investigación en otros pacientes (similares o ligeramente diferentes) o en otros contextos (hospital-ambulatorio, rangos de edad) o simplemente reproducir el análisis estadístico, como es el caso que comentamos a continuación para ejemplificar la importancia de la reproducibilidad de los resultados:

Keith Baggerly y Kevin Coombes, ambos bioestadísticos del *MD Anderson Cancer Center* en Houston, recibieron una solicitud de sus colegas, investigadores clínicos, para que los ayudaran a aplicar una nueva técnica descrita previamente por un equipo de la Universidad Duke, de Carolina del Norte, en un artículo publicado en *New England Journal of Medicine*, en 2006. La técnica consistía en un set de marcadores genéticos que permitía predecir la respuesta del paciente a diferentes productos quimioterápicos utilizados contra el cáncer de pulmón. Los resultados de este estudio, típicamente bioinformáticos, eran tan promisorios que fueron materia de titulares y artículos destacados en los medios de comunicación televisivos y escritos, tales como *The Economist*. Los bioestadísticos se abocaron a reproducir los resultados publicados por Anil Potti y Joseph Nevins, de Duke. Para ello utilizaron las informaciones anexas en el material suplementario de la publicación. Al intentar encontrar errores que comunicaron a los autores, los que respondieron desestimando la importancia de ellos. Los errores eran simples (problemas con nombres de las columnas que desplazaban los datos de una posición a otra y especificidades del *software* utilizado), pero resultaban catastróficos para las conclusiones de los autores. Baggerly y Coombes publicaron sus críticas en una revista de estadística y recurrieron al

National Cancer Institute; sin embargo, no obtuvieron respuestas satisfactorias. El caso se volvió dramático cuando se anunció que los investigadores de Duke habían creado una empresa *start up* y habían comenzado ensayos clínicos aplicando la nueva técnica. La ironía de la historia es que Anil Potti acabó renunciando a la Universidad Duke a fines de 2010, acusado de mentir respecto a sus calificaciones académicas. Los ensayos clínicos fueron interrumpidos y el Instituto de Medicina de los Estados Unidos nombró un Comité para investigar el caso. *The Economist* escribió un nuevo artículo³⁹ que finalizó con un comentario donde expresó su preocupación respecto a la "revisión por pares" en que se basan las publicaciones científicas, y la frecuente ausencia de informaciones claves para reproducir una investigación publicada.

El tema de la reproducibilidad de la investigación está ligado a otro tema que tratamos en el Capítulo de Aspectos Administrativos, en el acápite sobre la Propiedad de los Datos, donde se desarrolló el concepto de los datos compartidos. Este ejemplo va en la misma dirección. En realidad, no sólo los datos deben ser compartidos con la comunidad científica, sino todos los detalles que permiten evaluar los resultados publicados. Actualmente, muchas revistas de gran prestigio promueven la publicación detallada de los protocolos y los métodos (diseños experimentales y técnicas estadísticas) además de la clásica publicación de resultados^{40, 41}.

En conclusión, los autores deben estar preparados para cumplir exigencias que serán cada vez más habituales en el sen-

tido de poner a libre disposición todos los materiales, datos e informaciones con el fin de mejorar la transparencia y reproducibilidad de los resultados publicados.

GUÍA CONSORT

CONSORT (*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*) es la guía de referencia que orienta a los autores de publicaciones de ensayos clínicos respecto a los ítems que deben ser desarrollados en el manuscrito. Esta guía existe hace 20 años y ha sido actualizada dos veces (2001 y 2010). Su origen se remonta a la época en que Dr. Douglas Altman publicó su artículo "El escándalo de la pobre investigación médica" en el *British Medical Journal* que comentamos a propósito del Plan de Análisis Estadístico (ver Capítulo 8.1). Esta guía fue creada para mejorar la calidad del reporte de los ensayos clínicos.

La manera más fácil de acceder a la guía CONSORT es en su sitio *web*⁴². La guía consta de cuatro documentos-clave que se pueden descargar:

1. Una lista de verificación (*checklist*).
2. Un diagrama de flujo.
3. La Declaración CONSORT 2010.
4. Un documento de Explicación y Elaboración.

Los tres primeros documentos están disponibles traducidos al español⁴³.

Esta guía, que fue la primera, se aplica a ensayos clínicos que obedecen al diseño básico de comparación de dos grupos paralelos. Se han elaborado extensiones de esta guía principal y se pueden consultar

³⁷ WHO International Clinical Trials Registry Platform. <http://www.who.int/ictrp/en/>

³⁸ ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

³⁹ An array of errors. <http://www.economist.com/node/21528593>

⁴⁰ JMIR Publications: <http://www.researchprotocols.org/>

⁴¹ BioMed Central – Trials: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/>

⁴² CONSORT Transparent Reporting of Trials. <http://www.consort-statement.org/>

⁴³ CONSORT 2010 Translations. <http://www.consort-statement.org/downloads/translations>

en el mismo sitio *web*. Ellas se aplican, por ejemplo, a ensayos en *clusters* o ensayos de equivalencia y no-inferioridad; también hay una guía para los *abstracts*.

La lista de verificación es sólo un ayuda memoria para revisar si todos los ítems han sido incluidos en el manuscrito. Es imprescindible leer la Declaración para entender bien qué se espera al utilizar la guía, pero sobre todo hay que leer el documento de Explicación y Elaboración, que es bastante extenso, pero muy útil pues contiene ejemplos para cada ítem.

Se recomienda, en particular, leer el ítem 13 donde se explica cómo completar el diagrama de flujo. Un aspecto importante de considerar en los manuscritos es el que se refiere al ítem 9, donde se solicitan detalles sobre cómo se aseguró el ocultamiento del código de asignación del tratamiento (control o experimental) durante el ensayo. No se debe confundir este ítem con la implementación de la técnica del ciego, que se consigue a través de formulaciones farmacéuticas idénticas en su aspecto o de evaluaciones del desenlace por terceros que se encuentran ciegos al tratamiento asignado. El ocultamiento del código de asignación se refiere a cómo se mantiene al equipo de investigación en la ignorancia del tratamiento asignado al próximo paciente reclutado.

INFORME DEL ENSAYO CLÍNICO ICH-E3

Si el ensayo clínico fue realizado dentro de un programa de desarrollo de un fármaco, por ende, con la intención de obtener el registro sanitario del producto experimental,

el informe debe redactarse en acuerdo con la guía ICH-E3.

A manera de ejemplo, es interesante mencionar un ensayo clínico multicéntrico cuyos resultados fueron publicados en *New England Journal of Medicine*. Se trataba de una inmunoglobulina contra el Virus Respiratorio Sincicial (RSV, sigla en inglés), administrada por vía intravenosa en altas dosis a niños de alto riesgo. El artículo mostraba la eficacia de la intervención y la nota editorial de la revista comentaba los resultados de manera positiva. Dos semanas más tarde el Comité Consultor de la FDA votó unánimemente contra el registro de este producto. En una Nota al Editor, agentes de la FDA explicaron que esta decisión se había basado mayoritariamente en críticas metodológicas y del análisis de los datos. Vale la pena leer la Nota al Editor pues es excepcional que agentes de la FDA se expresen por este medio para explicar sus decisiones⁴⁴.

LA GUÍA ICH-E3

La guía ICH-E3 se puede descargar del sitio *web*⁴⁵. Es un documento de 49 páginas; las cinco primeras corresponden a la Tabla de Contenidos que debe contener el informe, la que por sí sola da la medida de la extensión y el nivel de detalle que exige esta guía.

Al igual que con la guía CONSORT, conviene seguir minuciosamente la guía ICH-E3.

La siguiente lista es una versión "comprimida" de la estructura que debe seguir el informe. Algunos ítems fueron expandidos por su interés intrínseco:

1. Página de título
2. Sinopsis: al final de la guía viene una plantilla para ayudar al llenado de estas informaciones.
3. Tabla de contenidos
4. Lista de abreviaturas
5. Conducción ética del estudio
6. Investigadores y estructura administrativa del estudio
7. Introducción
8. Objetivos
9. Plan de investigación:
 - a. Diseño
 - b. Discusión sobre el diseño – selección del control
 - c. Población estudiada: inclusión/exclusión, retiro de pacientes de la terapia y del seguimiento
 - d. Tratamientos:
 - i. Tratamientos administrados
 - ii. Identificación del fármaco experimental
 - iii. Método de asignación de los pacientes a los grupos de estudio
 - iv. Selección de las dosis utilizadas
 - v. Selección y tiempo de administración de la dosis a cada paciente
 - vi. Ciego
 - vii. Terapias previas y concomitantes
 - viii. Adherencia al tratamiento
 - e. Variables de eficacia y seguridad:
 - i. Mediciones de eficacia y seguridad realizadas y su cronograma
 - ii. Pertinencia de las mediciones
 - iii. Variable(s) primaria(s) de eficacia
 - iv. Mediciones de concentración de fármacos
 - f. Aseguramiento de la calidad del estudio
 - g. Métodos estadísticos planificados, tamaño de la muestra
 - h. Cambios en la conducción del estudio o en los análisis planificados
10. Pacientes: disposición (equivalente al Diagrama de flujo de CONSORT) – desvíos
11. Evaluación de la eficacia:
 - a. Grupos de datos analizados
 - b. Características demográficas y de línea de base
 - c. Mediciones de adherencia al tratamiento
 - d. Resultados de eficacia y tabulaciones por grupos de pacientes:
 - i. Análisis de eficacia
 - ii. Aspectos analíticos y estadísticos:
 1. Ajustes por covariables
 2. Manejo de abandonos y datos faltantes
 3. Análisis intermediarios y monitoreo de datos
 4. Estudios multicéntricos
 5. Comparaciones múltiples
 6. Uso de un "subgrupo de eficacia"
 7. Estudios con objetivo de equivalencia
 8. Examen de subgrupos

⁴⁴ A trial of RSV immune Globulin in infants and young children: the FDA's view. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199407213310315>

⁴⁵ E3 Clinical Study Reports. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

- iii. Tabulación de datos de respuesta individual
 - iv. Dosis del fármaco, concentración del fármaco y asociación con la respuesta
 - v. Interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad
 - vi. Visualizaciones por paciente
 - vii. Conclusiones de la eficacia
12. Evaluación de la seguridad:
- a. Extensión de la exposición
 - b. Eventos adversos (AE):
 - i. Breve resumen de los AE
 - ii. Visualización de los AE
 - iii. Análisis de los AE
 - iv. Listado de los AE por paciente
 - c. Muertes, otros SAE (*Severe Adverse Event*) y otros AE importantes:
 - i. Listados de muertes, otros SAE y otros AE importantes
 - ii. Narrativa de las muertes, otros SAE y otros AE importantes
 - iii. Análisis y discusión de las muertes, otros SAE y otros AE importantes
 - d. Evaluación de resultados de laboratorio clínico
 - e. Signos vitales, hallazgos clínicos y otras observaciones relativas a la seguridad
 - f. Conclusiones de seguridad
13. Discusión y conclusiones generales: entre otras orientaciones, la guía explícita que los resultados deben discutirse desde la perspectiva del riesgo-beneficio. No debe ser una repetición de los resultados ni tampoco debe incluir nuevos resultados.
14. Tablas, figuras y gráficos referidos, pero no incluidos en el texto
15. Lista de referencias
16. Anexos:
- a. Información del estudio: protocolo, enmiendas, CRF tipo, consentimiento, lista de investigadores con sus CV, esquema de aleatorización, documentación del aseguramiento de la calidad de los laboratorios de análisis, entre otros.
 - b. Listado de pacientes discontinuados, excluidos del análisis de eficacia, adherencia al tratamiento, eventos adversos, datos individuales de eficacia, etc.
 - c. CRF: de los pacientes fallecidos, otros SAE y abandono por AE.
 - d. Listados de pacientes individuales.

El punto 16 (Anexos) es el lugar donde se pueden encontrar muchas informaciones del estudio que no fueron desarrolladas en el texto principal del informe. Podríamos decir que estos Anexos son el equivalente a los Suplementos que recientemente han implementado las revistas, donde se ponen a disposición de manera electrónica todos los materiales y datos que completan la información del estudio y que no alcanzan a presentarse, por limitación de espacio, en el manuscrito.

La Guía ofrece, al final del documento, ejemplos de cómo presentar gráficamente el diseño del estudio y la matriz de las visitas y evaluaciones planificadas. También ofrece ejemplos de cómo llenar el Diagrama de Flujo (que es el mismo de CONSORT).

A primera vista puede parecer que se solicitan informaciones redundantes, pero no es así; de allí la importancia de leer la guía y entender la lógica que existe detrás de

ella. Por ejemplo, en el texto principal del informe irá la Tabla habitual con los datos demográficos y de línea de base, juzgados útiles para argumentar algún punto de importancia, y en el acápite 14 irán otras Tablas con otros aspectos demográficos que no fueron relatados antes, pero que pueden interesar a un revisor por diversas razones. Hay que recordar que, al estar disponible la información con todos los datos que fueron recogidos (estructura del CRF), un revisor puede hacerse preguntas sobre muchos aspectos no tratados en el texto. El estudio que motivó el artículo que comentamos en la sección previa, sobre la inmunoglobulina contra RSV, justamente hace mención a desequilibrios en los desenlaces observados en los grupos y desequilibrios en el perfil de los sujetos participantes según los centros de investigación (entre otras cosas, el centro de Denver era responsable de la mayoría de los resultados); esto afectó negativamente a los revisores, quienes decidieron rechazar la solicitud de registro del producto. De hecho, el factor "sitio de investigación" es un posible factor de confusión que es aconsejable considerar siempre en los análisis ajustados previstos en el SAP (*Statistical Analysis Plan*).

AUTORÍA

En la Fase Preparatoria indicamos la necesidad de establecer las reglas de autoría, que serán aplicadas a la hora de escribir el artículo para publicación.

El ICMJE define en su página institucional www.icmje.org el rol de los autores y los colaboradores. Un autor se define como la persona que cumple los cuatro criterios siguientes:

- Aporta una contribución substancial a la concepción o diseño del trabajo; o a la adquisición de los datos, su análisis e interpretación.

- Redacta el manuscrito o lo revisa críticamente, aportando un contenido intelectual importante.
- Da su aprobación final a la versión que será publicada.
- Acepta su responsabilidad sobre todos los aspectos del trabajo, asegurando que las preguntas que surjan sobre la exactitud o la integridad de cualquier parte del trabajo serán investigadas y resueltas adecuadamente.

Todas las personas designadas como autores deben cumplir los cuatro criterios y todos quienes los cumplan deben figurar como autores.

Los ensayos clínicos multicéntricos son un desafío para llegar a acuerdos de autoría. Cada vez es más frecuente asignar la autoría a un grupo numeroso de personas. Sin embargo, en estos casos rige también la regla de que cada uno de los miembros del grupo que figure como autor debe cumplir los cuatro criterios de autoría ya mencionados. Existen las siguientes opciones:

- Identificar algunos autores en la línea de autoría, seguidos por la frase "en nombre del grupo 'NOMBRE DEL GRUPO'".
- Identificar el nombre del grupo en la línea de autores, agregando en el pie de la página de título una lista con los nombres de los autores.
- Identificar el nombre del grupo en la línea de autores, pero la lista con los nombres de los autores se inserta en otro lugar del artículo, generalmente al final de la Discusión y antes de la Referencias.

A veces el criterio de número de pacientes reclutados por centro se utiliza para definir la lista de autores principales, lo que no se condice con la definición del ICMJE y, en general, no parece recomendable.

Debe reconocerse la participación de personas que contribuyeron a la ejecución del ensayo

clínico y que cumplen con algunos, pero no con los cuatro criterios de autoría. Por ejemplo: bajo el encabezado "Investigadores clínicos" o "Investigadores participantes" se debe especificar sus contribuciones (por ejemplo, "recolección de datos", "cuidados médicos").

En caso de que se genere un litigio respecto al derecho de figurar como autores, se recomienda apoyarse en una guía⁴⁶ redactada por el *Committee on Publications Ethics* (COPE)⁴⁷, organización sin fines de lucro que reúne a un grupo importante de editores e investigadores con gran experiencia en la edición de artículos científicos sometidos a revisión por pares y que aconsejan sobre cómo proceder en una amplia gama de aspectos de la ética de las publicaciones científicas. COPE ofrece también orientación sobre cómo manejar casos de mala conducta en investigación y publicación de artículos científicos.

CONCLUSIÓN

La publicación de los resultados es una etapa crucial en el ciclo de una investigación científica. Un ensayo clínico puede haberse planificado y ejecutado con la

mayor rigurosidad ética y científica, pero si su publicación no es adecuada todo el esfuerzo puede resultar en vano.

La revista *The Lancet* publicó en 2014 una serie con cinco capítulos titulada "Investigación: aumentando el valor, reduciendo el desperdicio"⁴⁸ cuya lectura recomendamos. El quinto capítulo de la serie se llama "Reduciendo el desperdicio de los informes incompletos o inútiles de la investigación biomédica". Los autores comentan que, en un artículo previo de su propia autoría, publicado en 2009, sugirieron que "el 50% de los informes de investigaciones eran suficientemente pobres o incompletos como para considerarlos inútiles, lo que representa un desperdicio de decenas de billones de libras esterlinas". El artículo concluyó dando tres recomendaciones dirigidas a los patrocinadores, a las instituciones que realizan investigación y a los editores de revistas científicas. Las recomendaciones van dirigidas a regular los incentivos, cambiar las reglas, facilitar la implantación de sistemas de aseguramiento de la calidad de la investigación, mejorar los procesos de revisión y las exigencias para publicar.

Nota: Los Anexos a los que se hace referencia en este Manual, se encuentran disponibles en la versión digital del documento, la cual podrá encontrar en el sitio web del Instituto de Salud Pública de Chile: www.ispch.cl.

⁴⁶ How to handle authorship disputes: a guide for new researchers. <http://publicationethics.org/files/u2/2003pdf12.pdf>

⁴⁷ COPE <http://publicationethics.org/>

⁴⁸ Research: increasing value, reducing waste. <http://www.thelancet.com/series/research>

