

La Conducta en los ensayos clínicos

Erik Berntorp
Departamento de Trastornos de la Coagulación
University Hospital
Malmö, Sweden



WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
FEDERACION MUNDIAL DE HEMOFILIA

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

Se puede acceder a esta publicación en la página web de la Federación Mundial de la Hemofilia www.wfh.org, bajo el título Acerca de la Hemofilia. También pueden solicitarse copias adicionales a la FMH en:

World Federation of Hemophilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel. : (514) 875-7944
Fax : (514) 875-8916
E-mail: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org

La serie de Artículos Ocasionales tiene la intención de proporcionar un foro para examinar un amplio rango de temas de interés para la comunidad de hemofilia. Las opiniones vertidas no reflejan necesariamente las de la Federación Mundial de Hemofilia.

La Conducta en los ensayos clínicos

Erik Berntorp

Introducción

La realización de ensayos clínicos constituye un requisito esencial para el desarrollo de nuevas y mejoradas herramientas terapéuticas en la medicina. Por esta razón, es sumamente importante que el diseño de dichos ensayos les permita satisfacer rigurosos estándares científicos y éticos, y también que estos ensayos sean meticulosamente realizados, registrados, concluidos e informados conforme a los criterios preestablecidos y detallados en el protocolo de los mismos.

Varios incidentes de mala conducta científica han causado la inquietud generalizada en la comunidad médica y entre las autoridades competentes, y esto ha estimulado la elaboración de normas para la realización de ensayos clínicos. En términos amplios, la mala conducta científica se ubica en una de tres categorías: piratería, plagio y fraude (1). La mala conducta científica puede originarse en factores tales como la presión por publicar para obtener fondos, la ambición personal, la vanidad o el beneficio financiero directo. Existen tres enfoques generales para prevenir el fraude y la mala conducta científica: la educación, la capacitación y el establecimiento de estándares de ética.

Con el fin de establecer un estándar general para la realización de los ensayos clínicos y así asegurar la calidad de estos ensayos, varias autoridades han definido pautas para “la buena práctica en los ensayos clínicos”, o BPC (2, 3, 4). Otros países, como ser la India, también han desarrollado pautas similares (5). *Las Pautas ICH para la Buena Práctica Clínica* (2), por ejemplo, tiene la intención de proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea (UE), Japón y los Estados Unidos. Estas pautas fueron desarrolladas

contemplando la BPC en las regiones anteriormente mencionadas y también en Australia, Canadá, los países nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS); tienen además relevancia en muchos otros países.

El propósito de esta monografía es examinar algunas de las cuestiones importantes que conciernen a los estudios clínicos que intentan seguir la BPC según las *Pautas ICH*.

La Declaración de Helsinki

El documento fundamental de normas éticas para la investigación en seres humanos es la *Declaración de Helsinki* (4, 6), adoptada inicialmente por la Asamblea Médica Mundial en 1964 y con modificaciones posteriores a intervalos regulares. La *Declaración* está redactada en términos bastante generales. En consecuencia, su contenido debe ser interpretado de acuerdo a sí se refiere a la investigación clínica o no clínica. La investigación clínica concierne a la investigación relacionada a la atención médica, en la cual uno o más componentes tienen potencial valor diagnóstico, terapéutico o profiláctico para el grupo de pacientes en cuestión. Algunos de los principios importantes incluidos en la *Declaración de Helsinki* son:

- El investigador debe ser muy calificado, con vastos conocimientos en el área específica.
- La investigación debe estar precedida por una evaluación favorable de los beneficios contra los riesgos que justifique su realización; esto significa que la investigación debe tener una base

científica sólida. Por ende, los riesgos y las molestias ocasionadas al individuo deben ser cuidadosamente contrapuestos a los beneficios previsibles de la investigación, y los beneficios deben superar a los riesgos.

- Se debe garantizar que los participantes de la investigación recibirán el mejor diagnóstico y la mejor terapia. Por ejemplo, los participantes de la investigación no deben recibir una atención médica de calidad inferior a la que hubieran recibido si no hubiesen participado en la investigación. El estudio comparativo se basa en no conocer de antemano la mejor alternativa.
- La información brindada a los posibles participantes de la investigación debe ser fácil de comprender y resultar suficiente para que estos puedan determinar por sí mismos si desean o no participar en el proyecto de investigación. El contenido de la información debe, además, incluir en términos claros el derecho del paciente a retirarse de la investigación.
- El deber del médico es velar por la salud y el bienestar del individuo por encima de los intereses de la investigación.
- Por ende, el análisis de los beneficios contrapuestos a los riesgos es fundamental en la evaluación ética de una investigación. La investigación debe dejar en claro que el proyecto posee los requisitos esenciales para brindar una respuesta positiva a esta cuestión imperativa; sin un beneficio esperado, el análisis de los beneficios contra los riesgos jamás puede arrojar resultados positivos. Esto significa que se deben explicar los antecedentes y la importancia del proyecto y que los resultados obtenidos con los métodos utilizados podrán responder a la pregunta.

La *Declaración de Helsinki* también hace hincapié en la responsabilidad que le cabe al investigador en lo que concierne a la exactitud de los resultados y a su interpretación. La *Declaración de Helsinki* ha derivado en

ampliaciones e interpretaciones que contemplan problemas éticos especiales (7, 8).

Principios éticos básicos

La realización de los ensayos clínicos debe basarse en algunos principios éticos básicos (4). Estos principios básicos se aplican a todas las relaciones entre personas y consisten en lo siguiente: *respeto por los individuos*, significa que cada uno debe respetar la capacidad y el derecho del prójimo a la autodeterminación (autonomía) y a la integridad. En el caso en estudio, la capacidad del individuo debe ser fomentada para que éste pueda decidir por sí mismo acerca de la información de las alternativas terapéuticas.

El *principio del beneficio* y el *principio de no-maleficencia*, que significa que cada persona debe esforzarse por hacer el bien y por evitar o impedir el daño, y que otros no deben ser expuestos al daño.

El *principio de la imparcialidad*, que significa que todos los individuos deben ser tratados equitativamente si no existen diferencias éticamente relevantes entre ellos, y que debe ser posible justificar las diferencias en el trato ante la existencia de esas diferencias éticamente relevantes entre los involucrados.

Estos principios fundamentales de la ética pueden estar en conflicto entre sí, y también pueden interpolarse y tener distintas aplicaciones en diversas situaciones. Por ejemplo, el requerimiento de hacer el bien puede entrar en conflicto con el requerimiento de la imparcialidad, o con el requerimiento de respeto por el individuo, y hay muchos más ejemplos de esto. Por ende, es importante efectuar un análisis ético en la práctica. Es importante intentar identificar a los grupos de interés involucrados, las consecuencias de las distintas alternativas para los grupos involucrados, y evaluar estas consecuencias. Algunos aspectos que deben considerarse cuando se está trabajando en la práctica con un análisis ético pueden resumirse esquemáticamente

utilizando el modelo de parte interesada/ agente (9, 10).

Problema: ¿Cuál es el problema, de quien es el problema?

Antecedentes: ¿Qué es lo que sabemos en este caso de los hechos médicos, psicológicos, sociales, económico y demás factores importantes?

Partes involucradas: ¿Quiénes son?

Alternativas: ¿Cuales son? ¿Cuales son las ventajas y las desventajas de las distintas alternativas?

Los principios de la BPC

Los principios de la BPC se refieren a varias cuestiones importantes, algunas de las cuales serán discutidas en mayor detalle. Los principios son muy parecidos, conforme a lo resumido en diversos documentos, y se basan en la *Declaración de Helsinki*. A continuación se mencionan algunos de los temas importantes:

- Las responsabilidades del investigador
- Las responsabilidades del patrocinador
- El manejo de los medicamentos del ensayo
- La autoridad del comité de evaluación ética
- Los informes de los eventos adversos
- La compensación para los participantes y los investigadores

Otras cuestiones importantes son:

- Disposiciones específicas para los estudios multicéntricos
- El manejo de datos y de estadísticas
- La conservación de los archivos

Las responsabilidades del investigador

Un ensayo clínico puede ser iniciado y diseñado por un investigador con o sin el patrocinio de una empresa farmacéutica. Independientemente de la organización del

estudio, deben seguirse las normas éticas enunciadas en la *Declaración de Helsinki*. El investigador principal debe tener las calificaciones y la competencia para realizar el ensayo clínico. Por lo tanto, él /ella debe poseer experiencia en investigaciones o bien recibir el apoyo científico de un colega experimentado. El investigador debe poseer buenos conocimientos y experiencia en el área de la medicina definida por el protocolo, y debe además disponer de los recursos que permitan la realización correcta del ensayo. El investigador debe poseer buenos conocimientos sobre las propiedades, los efectos y los efectos colaterales de los medicamentos de la investigación y conocer los datos que anteceden al ensayo. El investigador debe conocer y cumplir con la BPC y con los requerimientos reglamentarios aplicables. El investigador debe permitir el monitoreo y la auditoría por parte del patrocinador y la inspección por parte de las autoridades pertinentes de los entes reguladores. El investigador debe contar con el tiempo suficiente para realizar y completar el ensayo correctamente. El investigador debe elaborar el protocolo o, si el ensayo se realiza en colaboración con un patrocinador, se le debe brindar al investigador la posibilidad de participar en el diseño del protocolo. Un comité de dirección puede asumir esta responsabilidad en aquellos casos en que participen múltiples investigadores. El lugar físico donde se realiza el ensayo, las instalaciones y el personal deben reunir las condiciones y aptitudes necesarias para realizar el ensayo conforme a las responsabilidades. Le cabe al investigador la responsabilidad de asegurar que el número de participantes es suficiente, y que los participantes son adecuados para el ensayo. El investigador tiene la responsabilidad de informar al posible participante sobre el estudio, de obtener el consentimiento informado, y de la comunicación con el ente nacional regulador de medicamentos y con el comité de evaluación ética. Los procedimientos de monitoreo y de auditoría son un tema importante, y deben ser estipulados por escrito en el protocolo o contrato. Durante el transcurso del ensayo, el investigador es responsable del cumplimiento del protocolo,

del manejo de los medicamentos, del manejo de los datos, de los temas referidos a la seguridad, de los informes anuales y de los análisis interinos, si corresponden. Tras la finalización del ensayo, le cabe al investigador la responsabilidad de la atención de los participantes, de manera que los mismos reciban el tratamiento y el seguimiento apropiado. Se deben completar los registros de datos y redactar un informe sobre el estudio.

Responsabilidades del patrocinador

A menudo, el patrocinador es una empresa farmacéutica, pero puede también ser un investigador de otra institución quien inicie, organice, y supervise la realización de un ensayo. El patrocinador tiene varias responsabilidades, y los contactos entre el investigador y el patrocinador son por lo general efectuados a través de un monitor. El monitor debe asegurar que el investigador, el co-investigador y el personal involucrado poseen las aptitudes requeridas según lo estipulado más arriba. Durante el transcurso del ensayo, el monitor realiza visitas frecuentes a los predios donde éste se desarrolla, y evalúa el progreso del ensayo y las distintas actividades relacionadas al mismo. Tras la finalización del ensayo, el monitor debe asegurar que todas las actividades del ensayo sean cumplidas, concluidas, y conservadas conforme a las normas establecidas en el protocolo.

El manejo de los medicamentos del ensayo

El manejo de los medicamentos del ensayo, que incluye el abastecimiento, el control, y la calidad de los medicamentos de la investigación o del deliberado placebo es responsabilidad conjunta del patrocinador y del investigador, en colaboración con la farmacia. Se han elaborado instrucciones detalladas (2).

La autoridad del comité de evaluación ética

La *Declaración de Helsinki*, originada en 1964, es el documento base sobre la ética en la investigación. La historia de la *Declaración* es interesante. Fue precedida por el código de Nürnberg en 1947 (4), el cual se elaboró con los antecedentes de los juicios contra médicos alemanes y otros procesados por crímenes de guerra en 1945, al concluir la Segunda Guerra Mundial. Los médicos cometieron el delito de exponer a los prisioneros de los campos de concentración a experimentos inhumanos. En 1931, aún antes del código de Nürnberg, el Ministerio de Salud de Alemania estableció pautas para la realización de experimentos con terapias nuevas en humanos. Estas pautas declaraban que para que hubiera progresos en la medicina, los métodos terapéuticos nuevos que no hubieran sido investigados lo suficiente debían ser estudiados científicamente. No obstante, los potenciales beneficios de la investigación debían sopesarse con la obligación del médico de velar por la vida y la salud de los individuos que participaran en un proyecto de investigación. Desde la *Declaración de Helsinki*, paulatinamente se han establecido comités de evaluación ética de la investigación, y hoy día estos están ampliamente representados en universidades y hospitales.

Según las *Pautas ICH para la BPC* (2), el comité independiente de evaluación ética (CIE) es un cuerpo independiente integrado por profesionales médicos/científicos y miembros no-médicos/no-científicos. La

condición legal, la composición y la función de los CIEs pueden variar entre países pero se debe requerir que el CIE actúe conforme a la BPC. El consejo de revisión institucional (CRI) es un cuerpo independiente integrado por miembros médicos, científicos y no-científicos que tiene la responsabilidad de asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos que participan en un ensayo. Esto se logra, entre otras cosas, mediante la aprobación y la revisión continua de los protocolos de los ensayos y sus enmiendas, y por los métodos y el material que se utilicen para obtener y documentar el consentimiento informado de los participantes de un ensayo. Según las *Pautas ICH para la BPC*, el CRI/CIE en conjunto debe obtener los protocolos de los ensayos, las enmiendas, los formularios del consentimiento informado por escrito, los procedimientos para el reclutamiento de participantes, información sobre la seguridad que pueda ser evaluada, información sobre los pagos y las retribuciones a que acceden los participantes, e información sobre otras cuestiones importantes para que el estudio cumpla la BPC. El CRI/CIE debe también efectuar la revisión de cada ensayo en ejecución a intervalos apropiados. Desde el punto de vista ético, la revisión del CRI/CIE cubre:

- la validez científica del proyecto
- los problemas éticos que el proyecto plantea
- la información que se le brinda a los participantes de la investigación

Consentimiento informado por escrito

Un componente fundamental de un ensayo clínico es que los posibles participantes sean informados del propósito y de la naturaleza del estudio. El individuo o el representante legalmente aceptable del individuo debe ser informado verbalmente y debe otorgar su consentimiento informado por escrito. El formulario de consentimiento informado debe recibir la aprobación del CRI/CIE antes de ser

utilizado, y debe estar redactado en términos que puedan ser fácilmente comprendidos por el posible participante de la investigación o por su representante legal. La información debe ser brindada por el investigador o por otra persona adecuada.

La información debe incluir una explicación del ensayo. Los temas a tratar están descritos en detalle en las *Pautas ICH para la BPC*, y se basan en la *Declaración de Helsinki*. Los temas importantes incluyen el propósito de los procedimientos del ensayo, los riesgos y beneficios previsibles, y los procedimientos alternativos. Asimismo debe incluir los puntos referidos al pago de los gastos del participante. La información brindada debe recalcar que la participación del individuo en el ensayo es voluntaria, y que en caso que el individuo desee retirarse del ensayo en cualquier momento, el o ella puede hacerlo sin ninguna sanción o pérdida de los beneficios a los que el individuo tiene derecho. El individuo también debe ser informado que el monitor, el auditor, el CRI/CIE y los entes reguladores tendrán acceso directo a los originales de su historia clínica para la verificación de los procedimientos y/o de datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad de la información.

Compensación para los participantes e investigadores

Si corresponde, el patrocinador debe proveer seguro o indemnización (legal y financiera) al investigador o a la institución por las demandas que el ensayo ocasione, excepto por las demandas que se originen en la mala praxis y/o negligencia. Los costos del tratamiento de los participantes del ensayo y la retribución a los participantes del ensayo deben ser tratados conforme a los requerimientos reglamentarios aplicables. Los participantes deben recibir una retribución por los gastos y el lucro cesante relacionados al ensayo, pero el motivo de la retribución debe ser especificado, de lo contrario podría ser considerado un "soborno" para facilitar el

reclutamiento. Los aspectos financieros del ensayo deben ser documentados mediante un acuerdo entre el patrocinador y el investigador/la institución.

Los informes de los eventos adversos

El protocolo del ensayo debe enunciar claramente el método y la frecuencia con el cual deben detectarse los eventos adversos. El patrocinador debe comunicar rápidamente a todos los investigadores y a las instituciones involucradas, al CRI/CIE, y a los entes reguladores, todas las reacciones adversas serias o inesperadas ocasionadas por el medicamento. La gravedad de la reacción adversa y la posibilidad de una relación causal con el medicamento suministrado deben ser calculadas. Deben establecerse límites específicos de tiempo para la comunicación, que dependerán de la gravedad de la reacción.

Otras cuestiones importantes

Disposiciones específicas para estudios multicéntricos

Ciertos aspectos resultan más complejos en los ensayos multicéntricos, y es posible que se requiera un sistema administrativo especial. Se puede asignar la responsabilidad de la puesta en marcha y de la realización general del ensayo a un comité de dirección. Puede nombrarse un comité supervisor que brinde asesoramiento sobre temas de política y para la supervisión de los datos. El comité supervisor debe tener acceso a los resultados obtenidos del ensayo, incluso a las experiencias adversas. El comité puede romper el código en determinadas circunstancias y tener la opción de recomendar que el comité de dirección efectúe cambios en el plan del ensayo, como ser la finalización temprana. Los miembros del comité supervisor no deben guardar relación con el estudio.

Estadísticas y el manejo de los datos

Las consideraciones estadísticas y el manejo de los datos, incluso el diseño de los formularios de informe de caso (FICs) deben ser integrados al protocolo. El FIC debe ser cuidadosamente controlado con las fuentes de los datos, y todos los cambios o correcciones serán documentados y firmados. Los elementos esenciales en la presentación de los resultados incluyen a las comparaciones basales de los grupos de tratamiento, los individuos randomizados reales en el ensayo, y el número de individuos asignados al tratamiento randomizado. En la interpretación de los resultados, es primordial que se afirme formalmente que los resultados son significativos únicamente si estos aplican a la hipótesis explícitamente enunciada en el protocolo.

Conservación de archivos

Tanto el investigador principal como el patrocinador tienen la obligación de conservar los archivos y los datos del estudio por motivos de seguridad, y de permitir la auditoría e inspección. Los plazos dependen de las normas nacionales y de la consideración de factores como ser los programas de seguros.

Conclusión

Las normas formales para la realización de ensayos clínicos han mejorado dramáticamente durante las últimas décadas y se basan en la *Declaración de Helsinki*, adoptada por la Asociación Médica Mundial en 1964. Varios incidentes de mala conducta científica han estimulado a los investigadores, las instituciones, las autoridades y a la industria a cumplir con altos estándares de calidad científica y ética para el diseño, la realización, el registro y la comunicación de ensayos en los que participan seres humanos. Se denomina buena práctica clínica (BPC) a dichos estándares. *Las Pautas ICH de BPC*, base de esta monografía, tiene la intención de proporcionar un estándar unificado para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, que facilite la aceptación mutua de los datos clínicos por parte de los entes reguladores de

estas jurisdicciones. Estas pautas tienen normas detalladas que regulan exhaustivamente las responsabilidades del investigador, del patrocinador, y la realización del ensayo.

Independientemente de las pautas formales, la calidad de un ensayo clínico no puede ser mejor que su punto más débil, y por lo tanto la conducta y la competencia del investigador, del patrocinador y del monitor son sumamente importantes para la confiabilidad de los resultados del estudio. El diseño de un estudio y el desempeño de las partes involucradas son determinantes desde el punto de vista ético, puesto que los participantes de la investigación están en manos de los expertos, independientemente de cuan amplia sea la información sobre el ensayo. Por ende, la realización de un ensayo clínico es una gran responsabilidad para el investigador y el patrocinador, pero también representa una gran oportunidad para mejorar y desarrollar la medicina clínica para el provecho futuro del paciente.

Bibliografía

1. Evered D, Lazar P. Misconduct in medical research. *Lancet* 1995;345:1161-62.
2. ICH harmonised tripartite guideline for good clinical practice. Brookwood Medical Publications Ltd 1996.
3. Good clinical trial practice. Nordiska Läkemedelsnämnden (NLN) No 28, Uppsala 1989.
4. Guidelines for ethical evaluation of medical research involving human subjects. The policy and organization of research ethics in Sweden. NCR report 2, 1996.
5. Ethical guidelines for biomedical research on human subjects 2000. New Delhi: Indian Council of Medical Research.
6. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964. Amended 1975, 1983, 1989, 1996, 2000.
7. International ethical guidelines for biomedical research involving human research subjects 1993. Geneva: CIOMS.
8. International guidelines for ethical review of epidemiological studies 1991. Geneva: CIOMS.
9. Hermerén G Kunskapens pris. Forskningsetiska principer i humaniora och samhällsvetenskap 1983; ny upplaga 1996, med ny efterskrift. Stockholm: HSFR/Swedish Science Press.
10. Hermerén G. Hälsa och etisk analys i ett aktörsperspektiv, Begrepp om hälsa. 1995; 60-83. Stockholm: Liber.