

Observaciones éticas identificadas en los documentos esenciales de ensayos clínicos

Diego André Ale Mauricio
Coordinador SUDEC
Instituto Nacional de Salud



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



- Recordando generalidades de ensayos clínicos
- Repaso breve de los principios bioéticos
- Objetivo de las Buenas Prácticas Clínicas
- Aplicando los principios bioéticos en el protocolo y FCI
- Observaciones identificadas más frecuentes



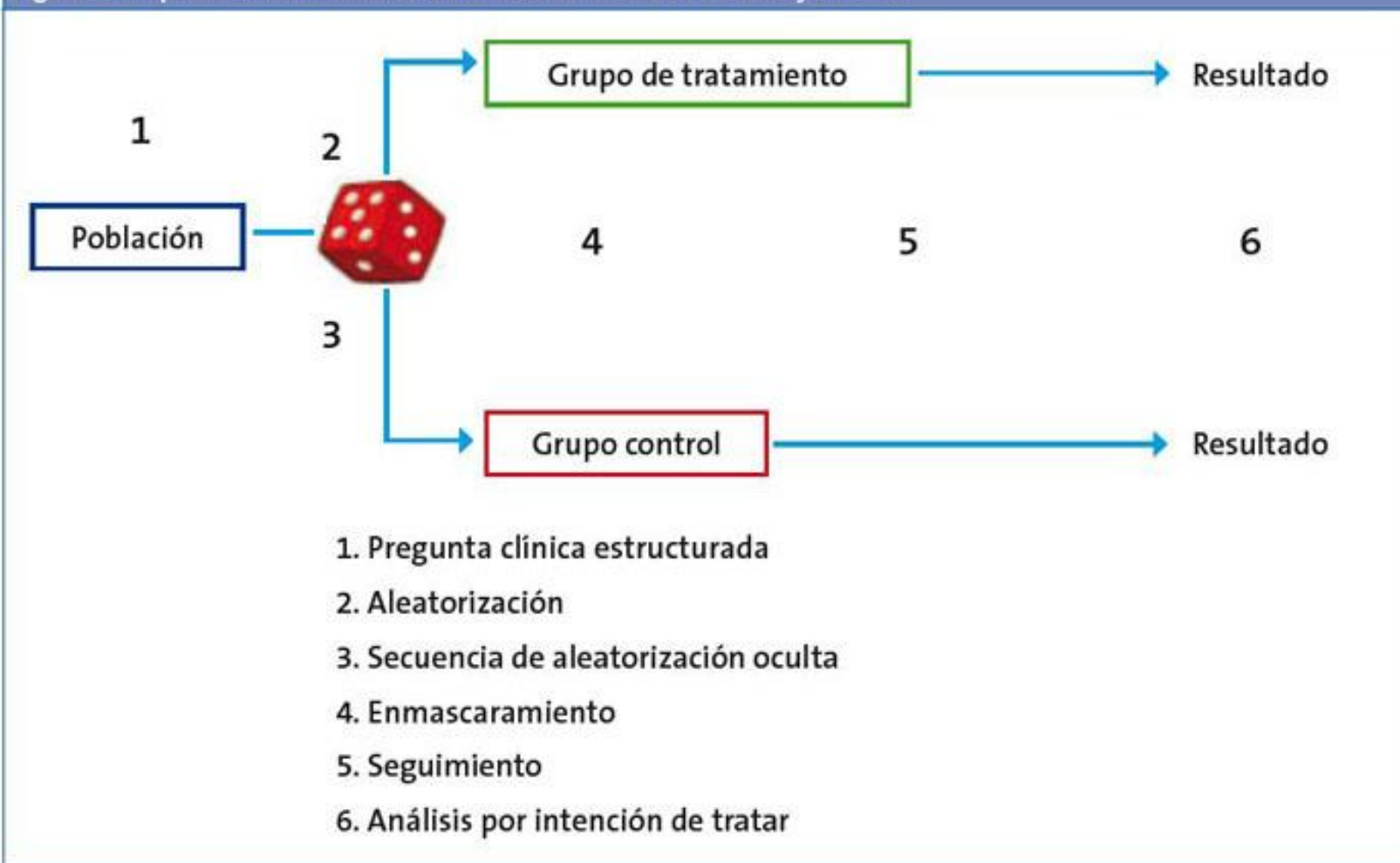
Ensayos clínicos

“(...) toda investigación que se efectúe en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos; detectar las reacciones adversas; estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios productos en investigación, con el fin de determinar su eficacia y/o su seguridad. (...)”

Reglamento de Ensayos Clínicos (REC), INS.



Figura 1. Aspectos clave a valorar en la lectura crítica de un ensayo clínico



Un breve repaso...

1947

- Códigos de Nuremberg
- **Consentimiento Informado**



1964

- Declaración de Helsinki (actualización 2025)
- **Primacía del bienestar y derechos del SI**



ASOCIACIÓN
MÉDICA
MUNDIAL

1972

- Caso Tuskegee
- Informe Belmont
- Cuatro principios éticos esenciales: **Respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia.**



Algunas precisiones adicionales

- **Declaración de Helsinki sobre los Comités de ética en investigación:** *“El protocolo debe enviarse para consideración, comentario, orientación y aprobación al comité de ética de la investigación correspondiente antes de comenzar la investigación. (...)*
- *El comité tiene el derecho de monitorear, recomendar cambios, retirar la aprobación y suspender la investigación en curso. (...)*
- *Ninguna enmienda al protocolo debe realizarse sin la consideración y aprobación del comité.*



Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Su cumplimiento garantiza:

- Protección de los derechos, seguridad y bienestar de los SI.
- Los datos generados del ensayo clínico son creíbles.



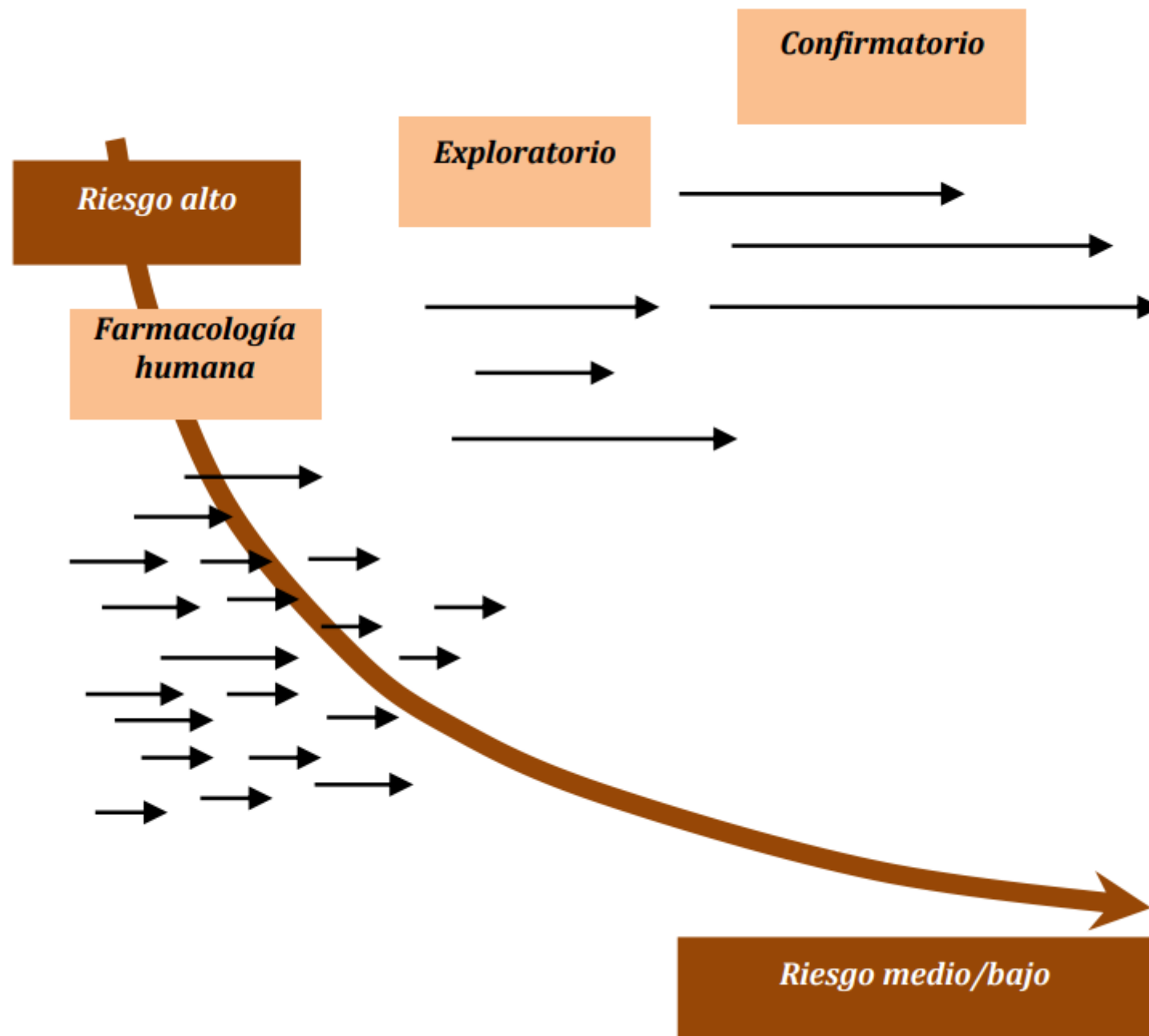
Consideración del riesgo en ensayos clínicos

Experiencias clínicas acumulativas

Población de estudio

Características biológicas y químicas del PI





Aplicación de los principios éticos en protocolos de ensayos clínicos

Recordando sobre la validez interna y externa del estudio

Validez interna

Credibilidad de resultados

- Asignación aleatoria
- Enmascaramiento – *carácter ciego*
- Tamaño de la muestra
- Utilización de placebo

Validez externa

Generalización de resultados

- Criterios de selección
- Participación en el estudio
- Pérdidas pre-aleatorización
- Cumplimiento terapéutico

Relevancia clínica

- Impacto y alcance clínico.

No maleficencia

- Validez científica:
 - *Hipótesis plausible (justificación y objetivos)*
 - *Corrección metodológica (asignación aleatoria, placebo)*
 - *Tamaño de la muestra*
- Competencia del equipo investigador.

Respeto por las personas

- Consentimiento informado
 - *Voluntariedad (sin presión externa ni influencia indebida)*
 - *Información*
 - *Comprensión*
- Confidencialidad

Beneficencia

- Relación beneficio/riesgo
- Riesgo no superior al mínimo

Justicia (distributiva)

- Criterios de selección
- Poblaciones vulnerables
- Previsión de compensación por daños (póliza)
- Repercusión social y económica del ensayo

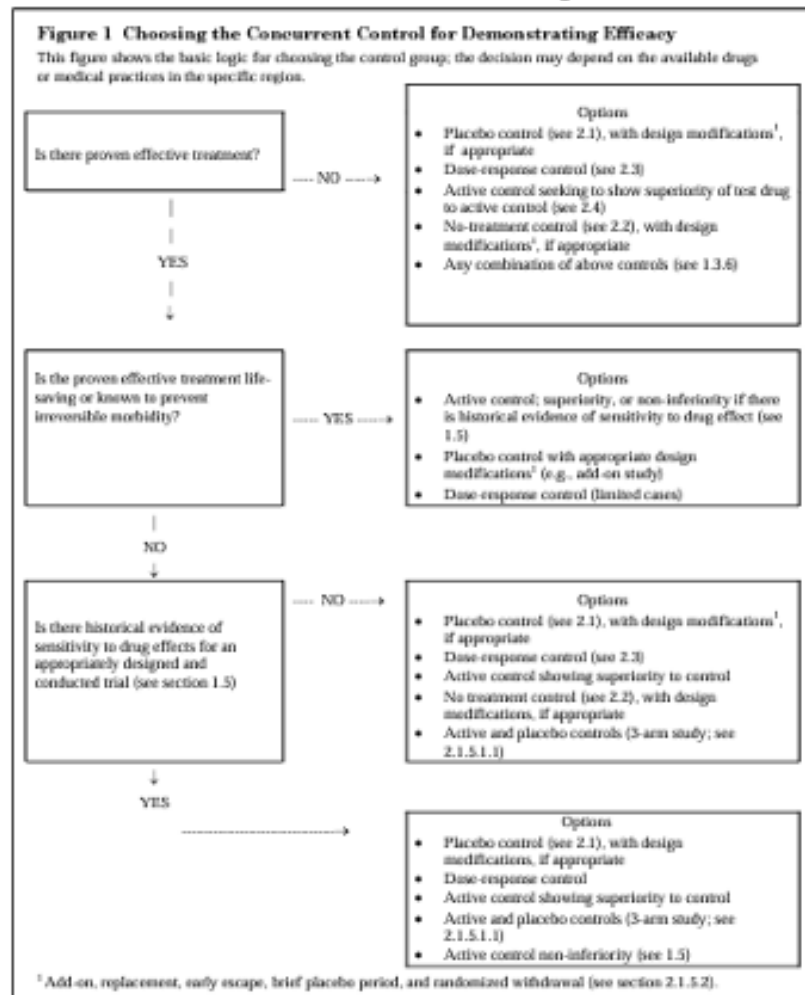
Ética en el uso de placebo

Es viable cuando:

- **No existe un tratamiento** estándar (SOC)
- El SOC **tiene toxicidad o no es tolerado** por los pacientes



Selección del comparador (ICH E10 – Elección del grupo control)



¿Existe tratamiento efectivo? SI

¿Este tratamiento salva la vida o previene morbilidad irreversible?

SI: Control activo

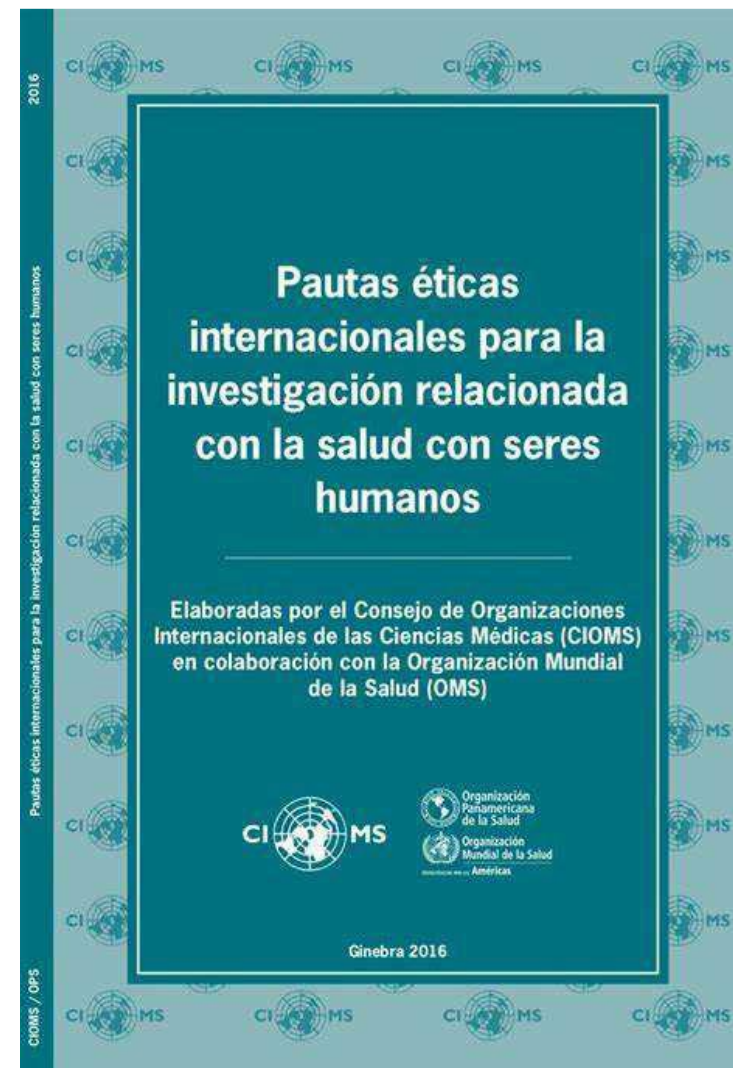
No: Control activo, control dosis respuesta, placebo con modificaciones metodológicas*

¿Existe tratamiento efectivo? NO

Placebo con modificaciones metodológicas*, control dosis respuesta, otros.

***Adición, reemplazo, escape temprano, breve período de placebo y retirada aleatorizada**

Guías Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos de las CIOMS/OMS



Validez científica de un ensayo clínico

*¿Es la investigación metodológicamente válida y científicamente sólida?
¿Se emplean en el diseño científico y estadístico los estándares generalmente aceptados, y permiten lograr los objetivos del estudio?
¿Se obtendrán datos válidos y confiables que puedan ser generalizables? ¿Es factible el estudio? ¿Contiene medidas para que los participantes reciban las intervenciones en el cuidado de salud que les corresponderían? Si no, ¿Están justificados el diseño de las intervenciones y están los participantes protegidos de daño serio?
¿Está justificada la elección de la población del estudio? ¿Los criterios de inclusión y exclusión responden a razones científicas? ¿Se describen adecuadamente las actividades, intervenciones y procedimientos del ensayo clínico?*



No son preguntas dicotómicas



Se debe visualizar análisis

Observaciones éticas identificadas en documentos esenciales

Observación	Aspecto ético/metodológico vulnerado
Ensayo clínico (EC) que se realizará en un Centro de Investigación (CI) de Cusco e incluirá; en su mayoría, a participantes quechuahablantes de bajos ingresos económicos, presenta a un investigador principal que consigna como domicilio un distrito de la ciudad de Lima y su principal actividad laboral se encuentra en dos centros asistenciales de la misma ciudad. Solicitud de autorización de EC.	Ético: Justicia y respeto por las comunidades (Informe Belmont y CIOMS) e idoneidad del investigador (Helsinki). Metodológico: Riesgo de falta de supervisión del EC. Afecta validez de datos y seguridad de participantes. Incumpliendo del REC.
Para el EC anterior, un Comité de Ética de la ciudad de Lima aprobó el protocolo y el consentimiento informado, y consignó como miembros participantes de la aprobación del estudio, a un “miembro de la comunidad”. Sin embargo, se desconoce el vínculo/cercanía o conocimiento de ese miembro con el lugar de estudio. Solicitud de autorización de EC.	Ético: Respecto por las comunidades y participación significativa de la comunidad (CIOMS). Metodológico: Falta de representatividad contextual y adecuación cultural del consentimiento.

Observación	Aspecto ético vulnerado
En un consentimiento informado, en la sección: “¿Tengo que participar?, se concluye con la siguiente oración: “Además, el patrocinador puede suspender el estudio sin su consentimiento” <i>Solicitud de autorización de ensayo clínico</i>	Ético: Respeto por la autonomía (Helsinki) Transparencia en la información Metodológico: Omisión de criterio de suspensión
En algunos consentimientos informados se ha observado que no se precisa el tiempo de permanencia total en el estudio ni el tiempo que le tomará al participante permanecer en el Centro de Investigación durante cada visita. <i>Solicitud de autorización de ensayo clínico</i>	Ético: Autonomía: Información insuficiente para consentimiento No maleficencia: El participante desconoce cargas temporales
En algunos consentimientos informados, en la sección: “¿Qué sucederá con mis muestras?, se menciona, al final de la selección: “(...) Las muestras se pueden conservar durante un periodo máximo de 15 años después de finalizar el ensayo clínico”. No se menciona que las muestras biológicas obtenidas serán destruidas cuando se haya completado el tiempo de conservación.	Ético: Autonomía: Información insuficiente sobre destino final de muestras Privacidad y confidencialidad (CIOMS)

Observación	Aspecto ético vulnerado
En un consentimiento informado principal y en un consentimiento de obtención de muestras biológicas para investigación futura se menciona que: “(...) Si no otorga su consentimiento para la obtención de las muestras necesarias, no podrá participar en el estudio”. Se advierte influencia indebida o coacción.	Ético: Autonomía y ausencia de influencia indebida Metodológico: Las muestras no esenciales no pueden condicionarse a la participación
Un EC evaluará la eficacia y seguridad de un PF en participantes con TB recientemente diagnosticada y sensible a rifampicina, el protocolo establece como criterio de exclusión: “Resistencia conocida a la isoniácida (se realizará de manera opcional en algunos centros y en centros que superen el 10% de monoresistencia será obligatoria)”. Sin embargo, no se considera la prevalencia de resistencia primaria y adquirida de isoniácida a nivel nacional, que va de 23.2% y 41.7%, respectivamente.	Ético: No maleficencia: Riesgo a incluir a participantes inapropiados o exponerlos a monoterapia ineficaz Justicia: Selección inadecuada Metodológico: Sesgo de clasificación, compromete validez interna Aumento de riesgo clínico

Observación	Aspecto ético vulnerado
En un EC en pacientes con TB, se señala: “Todos los participantes del brazo SOC deben recibir piridoxina con cada dosis de INH proporcionada por el estudio”. Sin embargo, en el mismo protocolo también se señala: “La piridoxina no se proporcionará a través del estudio y debe obtenerse localmente en el centro”.	Ético: No maleficencia: riesgo de aumentar EA por INH Beneficencia: obligación de prevenir daño previsible Justicia: Desproporcionado según sistema de salud Metodológico: Falta de estandarización
En un protocolo de estudio de un EC de fase 2 se señala, sobre la recolección de información sobre eventos adversos, que: “Evaluación de neuropatía periférica: (...) las evaluaciones de neuropatía pueden ser realizadas por investigadores no médicos capacitados del centro o personal del centro”. En ese sentido, el estudio señala que el personal encargado de esa evaluación serán profesionales de enfermería y que dichas evaluaciones se realizarán tanto en el domicilio del participante como en establecimientos de salud.	Ético: No maleficencia y beneficencia: Por riesgo de evaluaciones inadecuadas. Metodológico: Evaluación especializada incorrecta compromete validez y seguridad.

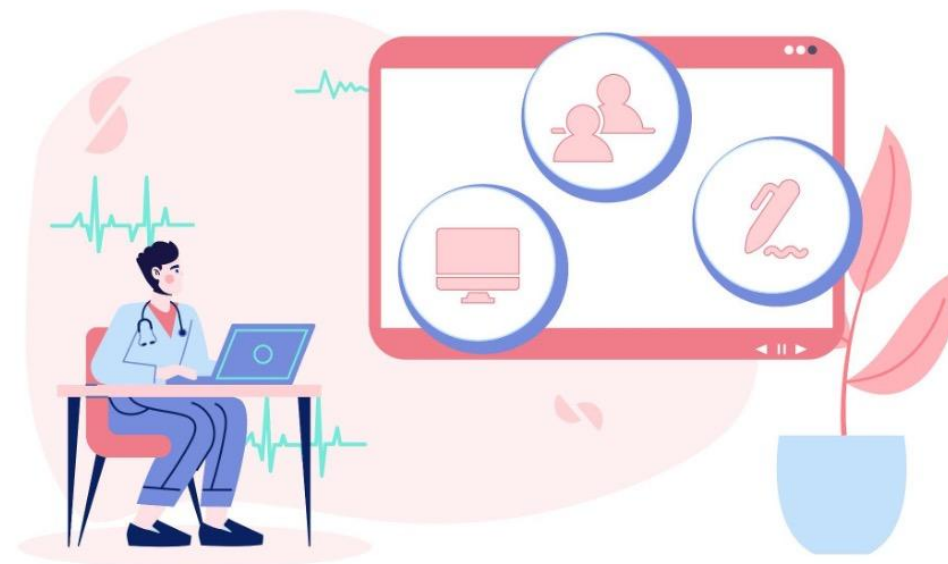
Observación	Aspecto ético vulnerado
En algunos consentimientos informados, se advierte que en la sección: ¿Qué ocurre si sufro una lesión?, se menciona que: “(...) el patrocinador no dispone de un mecanismo para indemnizar directamente los daños relacionados con la investigación”.	Ético: Autonomía y transparencia Protección del participante Metodológico: El consentimiento debe incluir mecanismo de cobertura, póliza y ruta de atención clara
En un protocolo de investigación, como criterio de inclusión se contemplaba que los participantes debían recibir la vacunación meningocócica por un tema de seguridad antes de recibir la prima dosis del producto en investigación. Sin embargo, en una enmienda se modificó que la administración de dicha vacuna será condicional a disponibilidad en el centro. En ese sentido, no se menciona una justificación para este cambio que podría afectar la seguridad del participante. Enmienda	Ético: No maleficencia: expone a riesgos Beneficencia Metodológicos: Modificación afecta seguridad del participante sin justificación No se sustenta riesgo/beneficio
En algunos consentimientos informados se advierte que no se precisa que los participantes del estudio tendrán acceso a métodos de control de la concepción de manera gratuita y a libre elección del participante.	Ético: No maleficencia: riesgo de embarazo durante el estudio Autonomía: falta de información
En algunos consentimientos se menciona sobre la prevención del embarazo: “(...) también puede elegir no ser sexualmente activo (abstinencia absoluta) mientras participa en el estudio”. Sin embargo, el término de abstinencia, solo es congruente cuando forma parte del estilo de vida del participante.	Ético: Autonomía y veracidad: se omite aclaración esencial

Observación	Aspecto ético vulnerado
En algunos consentimientos informados, no se brinda información precisa y completa sobre el uso del placebo. Lo que incluye su razón de uso.	Ético: Autonomía: falta de información sobre una de las intervenciones del estudio Beneficencia/No maleficencia: suspensión o no administración de estándar
En un EC que evalúa la eficacia y seguridad de un PI para esclerosis múltiple, propone el uso de placebo como comparador. No obstante, la justificación para el uso de placebo es insuficiente, debido principalmente a que existe una terapia estándar para dicha enfermedad.	Ético: Beneficencia/No maleficencia: no administración de tratamiento estándar Metodológico: Control experimental éticamente inválido = invalida diseño Riesgo de irreversibilidad de EM.

“Todo lo que es metodológicamente incorrecto, es éticamente inaceptable”

¿Relación beneficio-riesgo?

¿Conocimiento importante o nulo?





INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

GRACIAS



Lorem ipsus@lorem.ipsus



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024