

1 Directrices para buenos estudios clínicos 2 aleatorizados

3	Índice	
4	Introducción	2
5	Principios de buenos ensayos controlados aleatorizados.....	5
6	1. Los buenos ECA están diseñados para producir respuestas científicamente sólidas a preguntas	
7	relevantes.	5
8	Población de estudio adecuada.....	5
9	Resultados relevantes	5
10	Asignación consistente de la intervención	6
11	Recogida de datos fiable, eficiente y proporcionada.....	6
12	Tamaño adecuado del ECA.....	6
13	Adherencia a la intervención del estudio asignada.....	7
14	Cegamiento y enmascaramiento de la intervención del estudio asignada.....	7
15	Integridad del seguimiento	7
16	Verificación de resultados relevantes	8
17	Informes y análisis estadísticos	8
18	Monitorización de los datos de nueva aparición sobre eficacia y seguridad.....	9
19	2. Los buenos ECA respetan los derechos y el bienestar de los participantes.....	10
20	Trabajo colaborativo con las personas y las comunidades	10
21	3. Los buenos ECA son multicéntricos y transparentes.....	11
22	Colaboración entre empresas	12
23	Transparencia y confianza	12
24	4. Los buenos ECA están diseñados para ser viables en su contexto.....	12
25	Entorno y contexto	12
26	Uso de los recursos existentes	13
27	5. Los buenos ECA gestionan la calidad de manera eficaz y eficiente.	13
28	Planificación del éxito y énfasis en los problemas que importan	13
29	Monitorización racional.....	14
30	6. Los buenos ECA tienen una gobernanza del estudio competente.....	14
31	7. Los buenos ECA utilizan una estrategia de seguridad clínica equilibrada.....	15
32	Evaluación de señales de seguridad desde dentro de un ECA	16
33	Evaluación y respuesta a posibles señales de seguridad externas.....	17
34	Comunicación de nueva información de seguridad	17
35		

36 Introducción

37 Los estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA) cumplen una función esencial en la
38 generación de los datos probatorios necesarios para fundamentar el desarrollo y la implantación de
39 intervenciones sanitarias.

40 Sin embargo, a menudo se carece de datos probatorios útiles de buenos ECA. Esto puede deberse
41 a que los ECA no se llegasen a realizar, a que los que se realizasen no produjesen respuestas
42 científicamente sólidas y clínicamente relevantes, o a que los resultados no se llegasen a publicar.
43 Esto puede dar como resultado una incapacidad para la identificación y el uso de intervenciones
44 eficaces o el uso continuo de intervenciones ineficaces o peligrosas. Estos problemas
45 desaprovechan recursos, provocan daños o sufrimientos innecesarios y reducen la confianza en
46 quienes desarrollan o utilizan intervenciones de atención sanitaria. Tiene que facilitarse la
47 realización de buenos ECA para fundamentar la atención del futuro.

48 Existe un conjunto de pautas para los estudios clínicos, pero en gran medida no ofrecen orientación
49 sobre los principios fundamentales de los ECA necesarios para generar resultados fiables de
50 manera segura y ética, independientemente del contexto. Muchas pautas se centran estrictamente
51 en los estudios clínicos (incluidos los estudios no aleatorizados) que tienen como objetivo generar
52 datos para la presentación del expediente de registro que respalda una nueva licencia de un
53 medicamento. Existe una necesidad no cubierta de orientación para promover los excepcionales
54 beneficios de los ECA en todos los contextos y que se centre en las fortalezas exclusivas de la
55 aleatorización.

56 El Good Clinical Trials Collaborative (GCTC) se estableció para desarrollar y promover la adopción
57 de nuevas directrices para abordar este problema. El GCTC ha reunido a una gran diversidad de
58 personas y organizaciones con un interés y una función que cumplir en el diseño, la ejecución, el
59 análisis y la presentación de informes de ECA y en la implantación de los resultados. Esto incluye a
60 quienes financian, regulan, diseñan, ejecutan o son responsables de los ECA, quienes ofrecen
61 garantía de calidad, funciones de auditoría o inspección, organizaciones de investigación,
62 especialistas en ética, médicos, participantes y defensores de la salud no profesionales. Incluye a
63 personas de una amplia variedad de sectores (industria, mundo académico, gobierno,
64 organizaciones benéficas, no gubernamentales, grupos públicos y de participantes) y entornos
65 (incluidos países de ingresos altos y bajos de todo el mundo).

66 Estas nuevas directrices se han desarrollado para:

- 67 • **estar basadas en principios científicos y éticos clave** y centradas en cuestiones que
68 importan materialmente para el bienestar de los participantes del ensayo y la fiabilidad de
69 los resultados de los ECA;
- 70 • **ser claras, concisas, coherentes y proporcionadas** al contexto y el entorno en el que se
71 realizan los ECA, reconociendo que existen riesgos asociados tanto a la práctica clínica
72 habitual como a la falta de datos probatorios fiables sobre los efectos de una intervención;
- 73 • **mirar hacia el futuro, fomentando la innovación en intervenciones sanitarias y**
74 **métodos analíticos**, incluido el uso apropiado de datos, tecnologías y diseños de atención
75 sanitaria habitual; y
- 76 • **ser flexibles, de amplia aplicación, utilizables y duraderas** en todas las áreas de
77 enfermedades, tipos de intervención, fases de desarrollo, diseños de ensayos, geografías y
78 tiempo.

79 El objetivo de estas directrices es establecer los principios fundamentales de los ECA: qué hace
80 que un ECA sea bueno en su diseño y análisis, así como su valor ético y social; y cuál es el motivo.
81 Estas directrices tienen como objetivo permitir a los participantes de los ECA resolver por sí
82 mismos cómo diseñar y ejecutar su ECA concreto en su entorno particular.

83 Estas directrices se centran en **estudios controlados aleatorizados**. La mayoría de las
84 intervenciones sanitarias tienen efectos pequeños o moderados sobre la salud y la enfermedad. Sin
85 embargo, incluso las mejoras moderadas en la salud pueden ser importantes para aquellos a
86 quienes benefician, siempre que los beneficios no se vean atenuados considerablemente por los
87 efectos perjudiciales. Para establecer de forma fiable si una intervención sanitaria tiene algún
88 efecto modesto, es necesario que los sesgos moderados o los errores aleatorios inherentes al
89 diseño del estudio sean pequeños con respecto al efecto esperado del tratamiento. Esto requiere la
90 combinación de:

- 91 • **aleatorización sin conocimiento previo de la asignación de la intervención** para
92 garantizar que se *evitan sesgos moderados* al asegurar que los grupos que se comparan
93 sean lo más similares posible en todas las formas distintas de las intervenciones que se
94 comparan. Por lo tanto, cualquier diferencia en los resultados sanitarios entre los grupos se
95 deberá al efecto de la intervención del estudio o al azar; y
- 96 • **tamaño de muestra adecuado**: para garantizar que se evitan *errores aleatorios moderados*
97 (es decir, el azar);
- 98 • **evaluación imparcial de los resultados**: es decir, no influenciada por el conocimiento de
99 la asignación de la intervención; y
- 100 • **análisis por intención de tratar**: para comparar los resultados según la intervención con el
101 grupo al que se asignaron los participantes y **sin énfasis en los subgrupos derivados de**
102 **los datos**.

103 Estas directrices **están previstas para apoyar a todas las personas y organizaciones**
104 **implicadas** en la planificación, realización, análisis, interpretación, financiación y supervisión de
105 **todos los estudios en los que se utilice la aleatorización para evaluar los efectos de**
106 **cualquier intervención sanitaria para cualquier propósito y en cualquier entorno**. El área de
107 acción incluye, por ejemplo:

108 **cualquier diseño**, incluidas comparaciones de dos o más intervenciones (una de las cuales puede
109 ser no proporcionar ninguna intervención activa adicional además de la práctica habitual); ciego o
110 no; paralelo, por conglomerados, con grupos cruzados u otro diseño.

111 **cualquier intervención sanitaria**, incluidas terapias farmacéuticas y biológicas; dispositivos
112 médicos; procedimientos quirúrgicos; vacunas; medidas nutricionales; intervenciones cognitivas,
113 conductuales y psicológicas; estrategias digitales y de salud pública.

114 **cualquier propósito** destinado a apoyar la determinación de la seguridad y eficacia de
115 intervenciones nuevas y existentes; presentaciones de expedientes de registro, evaluaciones de
116 tecnología sanitaria y estrategias de salud pública.

117 **cualquier entorno**, incluido cualquier contexto geográfico, económico o social; así como los ECA
118 basados en entornos hospitalarios, de atención primaria o extrahospitalarios; o ejecutados
119 directamente en el participante.

120 **cualquier cometido**, incluidos investigadores y médicos; grupos de pacientes y públicos (incluidos
121 los participantes del ensayo); reguladores y otros organismos gubernamentales; comités de ética y

122 juntas de revisión institucional; inversores; patrocinadores de estudios (académicos y
123 farmacéuticos); la industria de la intervención sanitaria y personas que regulen o presten funciones
124 de auditoría y control de calidad.

125 **Cómo usar estas directrices**

126 Este documento proporciona los **principios fundamentales** de buenos ECA. Se está desarrollando
127 un **glosario complementario** para explicar los términos que se usan con frecuencia en estas
128 directrices. Se están preparando **ejemplos ilustrativos** de los principios para facilitar la
129 comprensión de cómo se pueden utilizar estas directrices en la práctica.

130 Principios de buenos ensayos controlados aleatorizados

131 En estas directrices, «bueno» deberá entenderse como informativo, ético y eficiente. Los siguientes
132 principios, en conjunto, capturan las cualidades de un estudio bien planificado, bien realizado y
133 clínicamente relevante. Los métodos y estrategias necesarios para lograr estas cualidades diferirán
134 en pequeña o gran manera entre un estudio y otro, pero su validez es universal.

135 1. Los buenos ECA están diseñados para producir respuestas científicamente 136 sólidas a preguntas relevantes

137 Los ECA deberían ayudar a resolver incertidumbres importantes sobre los efectos de las
138 intervenciones sanitarias. En función del contexto, los resultados pueden ser necesarios para
139 determinar si se procede con el desarrollo o una evaluación adicional de la intervención o para
140 informar directamente sobre licencias de registro sanitario, guías clínicas o políticas sanitarias. En
141 cada caso, cualquier incertidumbre que permanezca al final del ECA deberá ser lo suficientemente
142 pequeña como para permitir que se tomen decisiones trascendentes.

143 Los buenos ECA incluyen las características siguientes:

144 Población de estudio adecuada

145 *Mensaje clave:* los criterios de idoneidad deberán adaptarse a la pregunta que el ECA se proponga
146 responder. Los criterios de inclusión deberán definir una población para la que la intervención que
147 se está evaluando sea relevante y no deberán ser excesivamente restrictivos. Los criterios de
148 exclusión deberán centrarse en identificar a las personas para quienes la participación las pondría
149 en un riesgo innecesario en comparación con cualquier posible beneficio (por ejemplo, en función
150 de sus antecedentes médicos o medicación concomitante) o para quienes los beneficios ya estén
151 bien establecidos. Deberá hacerse todo lo posible para incluir una población amplia y variada (p.
152 ej., con una diversidad adecuada de sexo, edad, grupo étnico y nivel socioeconómico), a menos
153 que exista una sólida justificación médica o científica para hacer lo contrario.

154 *Por qué es esto importante:* los criterios de idoneidad inclusivos aumentan la relevancia de los
155 hallazgos y permiten evaluar si hay pruebas sólidas de que los efectos (beneficiosos o adversos)
156 y/o la aceptabilidad de una intervención o su aplicación difieren en cualquier subgrupo en particular.
157 Al incluir una amplia gama de participantes, pero registrando características clave para ellos (p. ej.,
158 características genéticas, demográficas o de salud específicas), será posible evaluar si existen
159 diferencias materiales en el efecto de una intervención entre dichos grupos.

160 Resultados relevantes

161 *Mensaje clave:* los resultados de los ECA deberán ser relevantes para los participantes del estudio
162 y la pregunta que se aborde. Dichos resultados deberán medir o evaluar de manera fiable lo que
163 pretendan medir (es decir, estar validados para su uso previsto). Los resultados pueden incluir una
164 amplia gama de tipos de evaluación, incluidas medidas fisiológicas, escalas sintomáticas,
165 resultados percibidos por el paciente, estado funcional, acontecimientos clínicos o utilización de la
166 atención médica.

167 *Por qué es esto importante:* los resultados del estudio deberán ser sensibles a los efectos
168 anticipados de la intervención, apropiados para la pregunta del estudio y aplicables (generalizables)
169 e importantes para la población correspondiente. La elección de los resultados puede variar según

170 el grado de conocimiento previo (p. ej., evaluar primero los efectos sobre los marcadores analíticos
171 y de diagnóstico por imagen y a continuación los efectos sobre los resultados clínicos).

172 **Asignación consistente de la intervención**

173 *Mensaje clave:* la aleatorización adecuada requiere tanto la generación de un programa de
174 asignación impredecible como el ocultamiento de la asignación de la intervención antes del
175 momento de la aleatorización. Debería ser imposible predecir con antelación la intervención del
176 estudio a la que es probable que se asigne un participante individual del ensayo o un grupo
177 individual (p. ej., un hospital o una ciudad en un ECA por conglomerados), de modo que los
178 investigadores, los profesionales sanitarios involucrados y los posibles participantes no sean
179 conscientes de la próxima asignación de intervención.

180 *Por qué es esto importante:* la aleatorización adecuada permite hacer comparaciones similares y
181 evita sesgos moderados al asegurarse de que los grupos que se comparen en un estudio sean lo
182 más similares posible en todas las maneras distintas a las intervenciones que se comparen. Esto
183 significa que las diferencias posteriores en los resultados sanitarios entre los grupos se deberán al
184 azar o como causa de diferencias en la intervención del estudio. Se pueden utilizar medidas
185 adicionales como la estratificación o la minimización para reducir el tamaño de las diferencias
186 aleatorias entre los grupos de intervención, siempre que no den como resultado la previsibilidad de
187 la asignación de la intervención. La ausencia de un ocultamiento adecuado de la asignación antes
188 de la aleatorización puede provocar un sesgo de selección (es decir, la decisión de incluir a un
189 participante en particular en un estudio puede verse influenciada por el conocimiento de a qué
190 intervención es probable que se le asigne).

191 **Recogida de datos fiable, eficiente y proporcionada**

192 *Mensaje clave:* la recopilación de datos deberá centrarse en los aspectos necesarios para evaluar e
193 interpretar los resultados del estudio como se especifica en el protocolo y no deberá ser excesiva.
194 Consideraciones como la disponibilidad, idoneidad y usabilidad, así como la medida en que dicha
195 información sea suficientemente completa, detallada y oportuna pueden influir en la elección de la
196 estrategia de recopilación de datos.

197 Las herramientas y métodos para la recopilación, el almacenamiento, el intercambio y el acceso a
198 los datos deberán permitir que el ECA se lleve a cabo según lo diseñado, respaldar la privacidad y
199 la seguridad y permitir análisis fiables y consistentes. La tecnología digital y los datos de atención
200 sanitaria habitual pueden proporcionar medios alternativos o complementarios para registrar
201 información sobre los participantes y su salud al ingresar en el estudio, durante la intervención
202 inicial y el periodo de seguimiento, y durante muchos más años.

203 *Por qué es esto importante:* la recopilación de datos desproporcionada desperdicia tiempo y
204 recursos y resta valor al objetivo del ECA. La elección del método utilizado para la recopilación de
205 datos puede influir notablemente en la fiabilidad y viabilidad del ensayo. El uso de estándares de
206 datos puede ayudar a garantizar la calidad y la integridad de los datos. El uso de tecnología digital
207 y datos sanitarios habituales puede mejorar la relevancia y la integridad de la información
208 recopilada (p. ej., reducir las pérdidas durante el seguimiento).

209 **Tamaño adecuado del ECA**

210 *Mensaje clave:* un ECA deberá ser lo suficientemente grande y contar con el poder estadístico
211 suficiente como para evaluar de manera sólida la pregunta que se proponga abordar.

212 *Por qué es esto importante:* para que los efectos moderados de las intervenciones de atención
213 sanitaria se detecten o refuten de forma fiable, además de la aleatorización (para minimizar los
214 sesgos moderados), los errores aleatorios deben ser pequeños en comparación con el tamaño
215 previsto del efecto de la intervención. La única forma de garantizar que se eviten errores aleatorios
216 moderados es estudiar números suficientemente grandes. Una de las principales técnicas para
217 obtener datos probatorios aleatorizados a gran escala de manera adecuada es hacer que los ECA
218 sean lo más simples posible mediante el uso de una metodología simplificada. Sin embargo, hay
219 situaciones en las que es inapropiado o complicado aleatorizar un gran número de participantes,
220 como los ensayos que evalúan intervenciones en enfermedades poco frecuentes. En tales
221 ensayos, puede ser útil seleccionar un resultado relevante para el que se espere que el tamaño del
222 efecto sea mayor (p. ej., un biomarcador fisiológico o de diagnóstico por imagen). Alternativamente,
223 existe la posibilidad de reducir los errores aleatorios a través de los análisis estadísticos que se
224 realicen (p. ej., los análisis de un resultado continuo ajustado por los valores iniciales de ese
225 resultado normalmente aumentarían el poder estadístico en comparación con un análisis de los
226 niveles medios de seguimiento o un análisis de cambios medios en los niveles).

227 **Adherencia a la intervención del estudio asignada**

228 *Mensaje clave:* deberá hacerse todo lo posible por facilitar y fomentar el cumplimiento de las
229 intervenciones asignadas.

230 *Por qué es esto importante:* si los participantes del estudio asignados a la intervención activa no la
231 recibiesen según lo planeado, o si los asignados al grupo de control (p. ej., placebo o atención
232 habitual) comenzasen a recibir la intervención activa, el contraste entre los dos grupos de estudio
233 sería menor. Como consecuencia, se reduce el poder estadístico para evaluar cualquier diferencia
234 (beneficiosa o peligrosa) entre las intervenciones (y es más probable que se concluya falsamente
235 que no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las intervenciones cuando en
236 realidad sí la hay).

237 **Cegamiento y enmascaramiento de la intervención del estudio asignada**

238 *Mensaje clave:* el conocimiento de la intervención del estudio asignada puede influir en el
239 comportamiento de los participantes, de quienes los atiendan o de quienes evalúen los resultados
240 del estudio, lo que lleva a conclusiones falsas o poco fiables sobre el impacto de la intervención.
241 Enmascarar (o cegar) a los participantes, investigadores, profesionales sanitarios o aquellos que
242 evalúan los resultados de la intervención asignada puede ayudar a evitar tales problemas.

243 *Por qué es esto importante:* en algunos ECA, el conocimiento de la intervención asignada puede
244 influir en la naturaleza e intensidad del tratamiento clínico, los síntomas notificados o la evaluación
245 del estado funcional o los resultados clínicos (especialmente si no son objetivos, como la muerte).
246 Esto se puede evitar mediante el uso de medicamentos placebo o intervenciones ficticias o
247 asegurándose de que las personas o sistemas responsables de evaluar los resultados de los
248 participantes desconozcan la asignación del tratamiento. Esto último es particularmente importante
249 para los ensayos en los que el cegamiento de la intervención asignada no es posible o deseable.

250 **Integridad del seguimiento**

251 *Mensaje clave:* los resultados de los participantes deberán evaluarse durante toda la duración del
252 ECA, independientemente de si los participantes del ensayo continúan recibiendo la intervención
253 asignada o dejan de recibirla (p. ej., debido a acontecimientos adversos reales o percibidos de la

254 intervención). En algunos casos, también puede ser oportuno continuar el seguimiento durante
255 muchos años una vez terminado el estudio.

256 *Por qué es esto importante:* el seguimiento continuo de todos los participantes asignados al azar
257 (incluso aunque algunos dejen de recibir su intervención asignada) mantiene la comparación similar
258 producida por el proceso de aleatorización. Por lo tanto, deberá evitarse el cese prematuro del
259 seguimiento o la exclusión posterior a la aleatorización de los participantes, ya que esto podría
260 introducir un sesgo sistemático, especialmente si el tipo de pacientes excluidos de un grupo de
261 intervención difiere de los excluidos de otro. El seguimiento incompleto puede reducir el poder
262 estadístico de un ECA (es decir, la capacidad de distinguir cualquier diferencia entre las
263 intervenciones) y subestimar los efectos reales (beneficios o peligros) de la intervención.

264 El seguimiento prolongado puede permitir la detección de efectos beneficiosos o perjudiciales de la
265 intervención del estudio que pueden persistir o surgir meses o años después de la comparación
266 aleatoria inicial.

267 **Verificación de resultados relevantes**

268 *Mensaje clave:* los procesos para determinar los resultados del estudio deberán ser los mismos en
269 todos los grupos aleatorizados. Esto incluye la frecuencia y la metodología de las evaluaciones. Se
270 deberá prestar especial atención a la hora de procurar que las *personas* empleadas para evaluar,
271 aclarar y adjudicar los resultados del estudio no estén influenciadas por el conocimiento de la
272 intervención asignada (es decir, evaluación ciega o enmascarada de los resultados). Del mismo
273 modo, los *métodos* para adquirir, procesar y combinar fuentes de información (p. ej., para definir las
274 características de los participantes o los resultados clínicos) deberán diseñarse y operarse sin
275 acceso a la asignación de la intervención para los participantes individuales o sin conocimiento de
276 los resultados del estudio desenmascarado.

277 *Por qué es esto importante:* si los métodos utilizados para evaluar, aclarar o clasificar los resultados
278 difiriesen entre las intervenciones asignadas, los resultados podrían estar sesgados en una u otra
279 dirección, lo que llevaría a conclusiones incorrectas sobre el verdadero efecto de la intervención.
280 Por lo tanto, la estrategia utilizada para evaluar lo que les sucede a los participantes deberá ser la
281 misma independientemente de la intervención asignada, y aquellos que emitan juicios sobre la
282 manifestación o la naturaleza de estos resultados deberán desconocer la intervención asignada (o
283 características, como los resultados de los ensayos analíticos, que puedan facilitar la suposición de
284 la asignación) para cada participante.

285 **Informes y análisis estadísticos**

286 *Mensaje clave:* los resultados del estudio deberán analizarse según el protocolo y el plan de
287 análisis estadístico preespecificado, identificando claramente cualquier análisis a posteriori como
288 tal. Los análisis principales deberán seguir el principio por intención de tratar, lo que significa que
289 los resultados deberán compararse según el grupo de intervención al que se asignaron
290 originalmente los participantes en la aleatorización, independientemente de que algunos de esos
291 participantes reciban o no posteriormente parte de la intervención prevista, e independientemente
292 del grado en que se completen los procedimientos de seguimiento posteriores a la aleatorización.

293 Los análisis de los subgrupos deberán interpretarse con precaución, especialmente si no están
294 preespecificados o son múltiples (tanto si se han preespecificado como si no). En general, cualquier
295 característica de pronóstico que se vaya a utilizar en los análisis de los efectos de la intervención

296 en los ECA deberá registrarse de manera irreversible (o se deberá recoger una muestra) antes de
297 la aleatorización.

298 *Por qué es esto importante:* los análisis estadísticos de alta calidad son fundamentales para la
299 fiabilidad de los resultados de los ECA. Los análisis deberán preespecificarse para que el
300 conocimiento de los resultados de los ECA no los fuerce ni los sesgue.

301 Es importante analizar a todos los participantes según la intervención a la que se les asignase
302 originalmente (análisis «por intención de tratar»), ya que incluso en un ensayo correctamente
303 aleatorizado, el sesgo puede introducirse involuntariamente debido a la exclusión de ciertos
304 pacientes después de la aleatorización (como aquellos que no se adhieren al tratamiento del
305 estudio).

306 También se pueden presentar análisis adicionales; por ejemplo, al describir la frecuencia de un
307 efecto secundario específico puede estar justificado registrar su incidencia solo entre aquellos que
308 reciban la intervención activa, porque es posible que no se necesiten comparaciones estrictamente
309 aleatorizadas para evaluar efectos importantes. Sin embargo, al evaluar los efectos *moderados*
310 sobre el resultado de interés principal, los análisis «durante el tratamiento» o «por protocolo»
311 pueden ser engañosos, y los análisis «por intención de tratar» son por lo general más fiables en
312 cuanto a si existe alguna diferencia real entre las intervenciones del estudio asignadas en sus
313 efectos.

314 Una de las fuentes más importantes de sesgo en el análisis es la concentración indebida en solo
315 parte de los datos probatorios (es decir, análisis de subgrupos derivados de los datos). Esto se
316 debe a que las diferencias aparentes entre los efectos terapéuticos en distintos subgrupos de
317 participantes del estudio a menudo pueden producirse únicamente por una cuestión de azar. Por
318 este motivo, los subgrupos deberán ser relevantes y limitarse y preespecificarse. Deberá evitarse el
319 análisis de los resultados en subgrupos determinados por las características posteriores a la
320 aleatorización, porque si el valor registrado de alguna característica se viese (o pudiese verse)
321 afectado por la intervención del estudio, las comparaciones dentro de los subgrupos definidos por
322 ese factor podrían estar sesgadas. Interpretar los subgrupos sin precaución puede llevar a que se
323 trate a las personas de manera incorrecta (se les proporcione una intervención ineficaz o dañina) o
324 a que por error no se les trate (no se les proporcione una intervención que les beneficiaría).

325 **Monitorización de los datos de nueva aparición sobre eficacia y seguridad**

326 *Mensaje clave:* un comité de seguimiento de datos (CSD) independiente proporciona un medio
327 sólido para evaluar los datos de eficacia y seguridad de un ECA en curso.

328 *Por qué es esto importante:* todas aquellas personas involucradas en el diseño, la realización y la
329 supervisión de un ECA en curso deberán permanecer enmascaradas a los datos de nueva
330 aparición hasta después de la conclusión del estudio para no introducir sesgos en las conclusiones
331 (p. ej., al interrumpir el estudio antes de tiempo cuando los resultados suceden por casualidad para
332 que parezcan favorables). Un CSD deberá incluir a miembros con habilidades adecuadas para
333 analizar e interpretar los datos de nueva aparición. Un CSD puede revisar los datos de eficacia y
334 seguridad y asesorar a los organizadores del ECA cuando haya datos probatorios claros como para
335 sugerir un cambio en el protocolo o los procedimientos o el cese de uno o varios aspectos del
336 estudio. Esto puede deberse a datos probatorios de beneficio, daño o intrascendencia (cuando sea
337 poco probable que continuar con el estudio vaya a proporcionar información nueva e importante). Al
338 hacer tales recomendaciones, un CSD deberá tener en cuenta tanto los análisis desenmascarados
339 del ECA como la información disponible de otras fuentes (incluidas las publicaciones de otros

340 estudios). Es posible que algunos estudios no requieran un CSD (p. ej., si se sabe que la
341 intervención tiene un potencial mínimo de daño o si el estudio es a corto plazo y no se modificaría
342 independientemente de los datos provisionales).

343

344 **2. Los buenos ECA respetan los derechos y el bienestar de los participantes**

345 Todas las personas que participen en un ECA comparten la responsabilidad de generar y mantener
346 la confianza de las empresas asociadas colaboradoras y las comunidades clínicas, los participantes
347 y el público en general. La confianza se debilita cuando los ECA no son lo suficientemente
348 pertinentes, imparciales, transparentes y respetuosos con los derechos, los intereses, las
349 preocupaciones y los valores de todos los implicados (especialmente de las personas que
350 participan en ellos o cuya atención se ve afectada por los resultados).

351 **Trabajo colaborativo con las personas y las comunidades**

352 *Mensaje clave:* los posibles participantes y/o miembros de la comunidad pertinente ofrecen valiosas
353 contribuciones al diseño, la ejecución y la interpretación de los ECA.

354 *Por qué es esto importante:* la implicación de los pacientes y el público puede cumplir una función
355 fundamental a la hora de perfeccionar y priorizar las preguntas de la investigación; evaluar la
356 aceptabilidad y la viabilidad del ECA; seleccionar los resultados que sean relevantes e importantes
357 para la población de interés; desarrollar el diseño y los procedimientos del ECA; optimizar la
358 naturaleza y la presentación de la información y fomentar el diálogo sobre el acceso a
359 intervenciones sanitarias que resulten eficaces. Es probable que trabajar en colaboración con la
360 gente y las comunidades aumente la confianza y, al mismo tiempo, disminuya considerablemente el
361 riesgo de que grupos importantes sean excluidos o de que se pasen por alto o se malinterpreten las
362 necesidades de las poblaciones o sectores locales.

363 **Comunicación adecuada con los participantes**

364 *Mensaje clave:* en todas las etapas de un ECA (antes, durante y después), se deberá compartir
365 información relevante y fácilmente comprensible con los participantes del estudio, equilibrando
366 cuidadosamente el deber de informar con el riesgo de saturación de información y teniendo en
367 cuenta el contexto clínico. La información deberá proporcionarse de manera clara y en un lenguaje
368 y formato adecuados para la audiencia de interés.

369 *Por qué es esto importante:* brindar información oportuna y relevante a los participantes durante un
370 estudio facilita la investigación ética con beneficios tanto para los participantes como para la calidad
371 de los resultados del estudio. Es esencial que tanto los posibles participantes del estudio como los
372 ya inscritos estén debidamente informados, pero la presentación de detalles excesivos o
373 exhaustivos puede ir en contra de este objetivo al abrumar, confundir o desconcertar a los posibles
374 participantes. Se deberán tomar las precauciones necesarias para comunicar de manera eficaz y
375 permitir un intercambio de ideas adecuado. La estrategia exacta puede verse afectada por
376 problemas clínicos o de otro tipo.

377 **Consentimiento relevante**

378 *Mensaje clave:* el proceso de consentimiento del estudio deberá explicar claramente a los posibles
379 participantes del estudio las razones por las que se está realizando el estudio, las preguntas que
380 busca responder, lo que supone para ellos y los posibles beneficios y riesgos de participar. El

381 alcance, la naturaleza y el momento de la información proporcionada para presentar las decisiones
382 del consentimiento deberán guiarse por el nivel de riesgos adicionales y el compromiso que
383 supondría la participación en el ECA en comparación con los riesgos planteados por las
384 circunstancias o atención clínica habituales que normalmente recibiría esa misma persona. La
385 información proporcionada deberá priorizar las necesidades y expectativas del participante en lugar
386 de las de la empresa o las personas que realicen el ECA. Los modelos y métodos para obtener y
387 mantener el consentimiento y la comunicación en curso deberán ser relevantes para el ECA con el
388 que se relacionen.

389 *Por qué es esto importante:* un consentimiento válido deberá otorgarse de manera competente y
390 ser voluntario y con conocimiento de causa. Sin embargo, tenga en cuenta que para algunos
391 estudios y en algunas situaciones individuales, el consentimiento puede ser innecesario. En tales
392 casos, los riesgos deberán ser mínimos y no deberá haber responsabilidades adicionales para la
393 participación. El estudio propuesto deberá contextualizarse mediante la comparación con la
394 atención habitual que un posible participante pueda recibir fuera del estudio. Se deberá evitar la
395 documentación del consentimiento que sea excesivamente larga o esté cargada de lenguaje
396 legalista u otro lenguaje técnico.

397 **Modificación del consentimiento**

398 *Mensaje clave:* los participantes deberán tener la libertad de retirar o modificar la naturaleza de su
399 consentimiento, pero se deberán tomar precauciones para determinar el significado que se
400 pretende dar a tales decisiones individuales.

401 *Por qué es esto importante:* el término «retirada» puede significar distintas cosas para distintas
402 personas, desde participantes que deseen dejar de recibir la intervención del estudio, hasta
403 pacientes que deseen dejar de asistir a las visitas del estudio en persona (pero conformes con que
404 se pongan en contacto con ellos por teléfono o con que sus médicos habituales o sistemas de
405 datos sanitarios habituales recopilen información sobre sus resultados sanitarios), que se dejen de
406 analizar o conservar sus muestras biológicas, o que se dejen de procesar y compartir sus datos. Si
407 los motivos de la «retirada» no se exploran adecuadamente y esta se interpreta con prejuicio de
408 que significa la retirada completa del estudio, se pueden perder participantes innecesaria e
409 involuntariamente durante el seguimiento total o parcial.

410 **Consecuencias de cambiar el consentimiento**

411 *Mensaje clave:* los derechos de un participante específico a retirar el consentimiento para el uso de
412 datos del estudio que ya se hayan recopilado deberán equilibrarse con los requisitos científicos y
413 éticos.

414 *Por qué es esto importante:* puede ser procedente disponer de los datos que ya se hayan
415 recopilado para su análisis a fin de demostrar o preservar la integridad de la investigación. Aquellos
416 que participen en un estudio o cuya atención se vea afectada por sus resultados deberán poder
417 estar seguros de que los datos sean válidos y no hayan sido modificados por medios involuntarios,
418 deliberados o malintencionados. La eliminación de datos puede dar como resultado hallazgos poco
419 fiables o no concluyentes, con consecuencias éticas y de seguridad clínica tanto para los
420 participantes que continúan en el ensayo como para la atención de futuros pacientes.

421

422 **3. Los buenos ECA son multicéntricos y transparentes**

423 Colaboración entre empresas

424 *Mensaje clave:* es importante que las interacciones entre las personas de distintas empresas,
425 incluidas las que se encuentran en entornos ricos o pobres en recursos, y entre los sectores
426 comercial, académico y sanitario, sean imparciales y respeten los intereses, las preocupaciones y
427 los valores de todos los implicados, incluidos los participantes del estudio y las comunidades de las
428 que proceden.

429 *Por qué es esto importante:* con el trabajo colaborativo se comparten ideas y experiencia y se
430 puede maximizar el uso de recursos y aumentar la eficiencia.

431 Transparencia y confianza

432 *Mensaje clave:* los ensayos clínicos deberán registrarse desde el principio en una base de datos de
433 estudios que esté públicamente disponible. Se recomienda encarecidamente hacer pública
434 información adicional sobre el estudio (incluido el protocolo del estudio). Una vez completado el
435 ECA, los informes del estudio deberán estar públicamente disponibles y deberán describir el
436 diseño, los métodos y los resultados del estudio de manera clara y transparente. Puede ser útil que
437 dichos informes estén disponibles en formatos que permitan comprender e interpretar los
438 resultados tanto a los lectores profesionales como a los no especializados. Presentar los resultados
439 a los participantes y al público requiere de estrategias distintas a las de presentar los resultados a
440 la comunidad clínica y científica. El intercambio de datos deberá habilitarse en el momento
441 adecuado si es ético, factible y científicamente apropiado.

442 *Por qué es esto importante:* la transparencia y el intercambio de conocimientos sobre las
443 intervenciones sanitarias ayudan a crear más conocimientos, a generar y mantener la confianza, y
444 da confianza tanto a los que participan en el ECA como a los que no. La comunicación de los
445 resultados del estudio (independientemente de cuáles sean los resultados) es fundamental para
446 orientar la investigación futura y reducir la duplicación innecesaria de esfuerzos (que desperdicia
447 recursos). Una buena comunicación también puede respaldar esfuerzos más amplios para
448 fomentar posibles colaboraciones y aumentar la participación con conocimiento de causa en los
449 ECA.

450

451 4. Los buenos ECA están diseñados para ser viables en su contexto**452 Entorno y contexto**

453 *Mensaje clave:* el diseño y la implantación de los ECA deberán identificar y acogerse a las
454 características de los entornos en los que se llevan a cabo, incluidas las necesidades y
455 preferencias sanitarias de las comunidades y su comprensión de los estudios clínicos, según se
456 identifique mediante la implicación adecuada del paciente y del público.

457 *Por qué es esto importante:* es más probable que se reclute a un número suficiente de participantes
458 para el estudio si los ECA son de interés y accesibles. La buena implicación y educación del
459 público y los pacientes en las comunidades de interés ayudan a dar forma a un reclutamiento
460 satisfactorio y la posterior adopción de los resultados.

461 **Uso de los recursos existentes**

462 *Mensaje clave:* los ECA deberán adaptarse para que sean factibles dada la infraestructura
463 disponible en los entornos pertinentes. Esto incluye hacer un uso óptimo de los recursos e
464 instalaciones ya existentes, incluida la utilización de cualquier pericia, habilidad, estándar
465 profesional y mecanismo de supervisión de la calidad asociados con la práctica sanitaria habitual.
466 Si bien todas las personas implicadas en la realización de un ECA deberán estar cualificadas ya
467 sea por estudios, formación o experiencia para realizar sus respectivas tareas, se deberá reconocer
468 que hay muchos aspectos de la realización de un estudio clínico que están en línea con la atención
469 habitual y estos no deberán requerir formación, procedimientos o comprobaciones adicionales.

470 *Por qué es esto importante:* los ECA no deberán desperdiciar el tiempo del personal y los
471 participantes, el uso de suministros médicos intervencionistas o de otro tipo, la energía o los
472 recursos ambientales. Cuando existan ventajas y medidas preventivas en los sistemas habituales,
473 estas no deberán duplicarse ni modificarse sin una justificación rigurosa. Cuanto más se acerquen
474 los procesos del estudio a las prácticas habituales (para los participantes y el personal), mayor será
475 la probabilidad de que se ejecuten de manera eficiente y eficaz y de que se cometan menos
476 errores, lo que se traduce en un aumento de la calidad.

477

478 **5. Los buenos ECA gestionan la calidad de manera eficaz y eficiente**479 **Planificación del éxito y énfasis en los problemas que importan**

480 *Mensaje clave:* la buena calidad deberá incorporarse de manera prospectiva en el diseño y la
481 ejecución de los ECA, en lugar de depender de intentar detectar problemas de manera
482 retrospectiva después de que sucedan (cuando a menudo no se pueden rectificar).

483 Los ECA deberán describirse en un protocolo bien articulado, conciso y operacionalmente viable
484 adaptado para que sea factible de acuerdo con la infraestructura disponible en los entornos de
485 interés.

486 *Por qué es esto importante:* en lugar de intentar evitar todos los problemas posibles, el objetivo
487 debería ser identificar los problemas clave que tendrían un impacto importante en el bienestar y la
488 seguridad de los participantes o en la toma de decisiones basadas en los resultados del estudio. De
489 esta manera, los esfuerzos pueden centrarse en reducir, mitigar y monitorizar estos problemas.
490 Dicha evaluación deberá tener en cuenta el contexto del ECA y lo que aporta o es especial en
491 comparación con la atención habitual. En términos generales, estas consideraciones se clasifican
492 en cuatro grupos:

- 493 • *factores asociados a la intervención* (p. ej., acontecimientos adversos conocidos y posibles,
494 comorbilidades o medicaciones concomitantes que puedan afectar a la seguridad, requisitos
495 especiales para administrar la intervención)
- 496 • *factores asociados con las evaluaciones necesarias para responder al objetivo del estudio que*
497 *no se esperen en la atención habitual* (p. ej., investigaciones invasivas adicionales)
- 498 • *implicaciones de recursos* (p. ej., necesidad de pruebas analíticas o de diagnóstico por imagen
499 especializadas, procedimientos nuevos o desconocidos que requieran formación adicional)
- 500 • *implicaciones éticas* (p. ej., acceso a historias clínicas e intercambio de información médica con
501 empresas farmacéuticas, investigadores u organismos reguladores)

502 Este proceso de evaluación se puede utilizar para guiar el desarrollo de estrategias de mitigación
503 de errores, como procedimientos operativos estándar, formación y monitorización del estudio. Se
504 deberá dar prioridad a los procesos del estudio que agreguen valor científico o ético al ECA y se
505 deberán evitar aquellos que no lo hagan, o los que cuya complejidad adicional supere al beneficio.

506 **Monitorización racional**

507 El propósito de la monitorización es identificar los problemas importantes (desviaciones importantes
508 del protocolo o problemas imprevistos que puedan debilitar la calidad del estudio) y ofrecer una
509 oportunidad para mejorar aún más la calidad (p. ej., mediante modificaciones en el protocolo y los
510 procedimientos, formación y orientadores o disposición de información para los participantes). La
511 naturaleza y la frecuencia de cualquier plan de monitorización del estudio deberán ser
512 proporcionales a los riesgos identificados.

513 Los requisitos normativos, de auditoría o de inspección deberán ser proporcionados y susceptibles
514 a las cualidades y objetivos científicos y éticos del ECA, y deberán reconocer el coste de
515 oportunidad y evitar desanimar la actividad del ECA con el establecimiento de requisitos
516 irrelevantes o desproporcionados.

517 *Por qué es esto importante:* la monitorización racional se centra en los problemas que marcarán
518 una diferencia importante para los participantes del estudio y la fiabilidad de los resultados (p. ej.,
519 reclutamiento del estudio, cumplimiento de la intervención asignada, cegamiento y finalización del
520 seguimiento). Informa sobre las acciones correctivas, respalda al personal y permite mejorar. Es
521 importante no confundir más documentación con una mejor calidad. Una monitorización excesiva y
522 centrarse en detalles que no tengan impacto importante en la calidad del estudio desperdicia
523 recursos y crea distracciones.

524

525 **6. Los buenos ECA tienen una gobernanza del estudio competente**

526 *Mensaje clave:* los ECA deberán estar sujetos a un escrutinio suficiente para respaldar la
527 realización de un estudio informativo, ético y eficiente, y para evitar, corregir o mitigar problemas.
528 Deberá protegerse la integridad de los resultados del estudio asegurándose de que el acceso
529 prematuro a información no enmascarada sobre los resultados de nueva aparición no afecte a las
530 decisiones sobre el diseño, la ejecución y el análisis del estudio.

531 *Por qué es esto importante:* la gobernanza eficaz y eficiente ayuda a mantener la integridad
532 científica y ética de un estudio y asesora sobre los procedimientos adecuados. La gobernanza y la
533 gestión del estudio deberán basarse en las distintas fortalezas y competencias de los involucrados.
534 Deberá estar estructurada de manera que permita una estrategia con una coherencia razonable
535 para la ejecución del estudio y una respuesta eficaz a los problemas que puedan surgir,
536 especialmente cuando participen varias empresas.

537 Las estrategias de la gobernanza deberán buscar el equilibrio entre las actividades que mejoren el
538 ensayo y protejan a los involucrados y las actividades que puedan impedir que los participantes y
539 las comunidades se beneficien de una intervención eficaz o prolongar el tiempo que se utiliza una
540 intervención ineficaz o peligrosa. Se deberán evitar las actividades de gobernanza prolongadas o
541 excesivas que aumentan los costes innecesarios, frenen los diseños de estudios de tamaño o
542 duración suficientes, o disuadan a los médicos y participantes de formar parte.

543 La pertenencia a las estructuras de gobernanza del estudio deberá reflejar la experiencia necesaria
544 para examinar las funciones, las responsabilidades y los riesgos clave. La necesidad de que un
545 miembro o un componente de la estructura de gobierno tenga independencia del patrocinio y la
546 gestión del estudio deberá determinarse evaluando el riesgo de que la relación pueda influir de
547 manera importante en la valoración y el asesoramiento.
548

549 **7. Los buenos ECA utilizan una estrategia de seguridad clínica equilibrada**

550 **Adopción de una estrategia equilibrada**

551 *Mensaje clave:* los ECA deberán tener en cuenta no solo la seguridad de los participantes
552 individuales en el estudio, sino también la seguridad de otras partes que reciban la intervención
553 ahora o en el futuro. Los posibles problemas de seguridad deberán considerarse junto con los
554 posibles beneficios de la intervención y en el contexto de las circunstancias clínicas.

555 *Por qué es esto importante:* todas las intervenciones sanitarias, incluidas las que se utilizan en la
556 práctica habitual, tienen el potencial de provocar efectos no deseados. No todos los
557 acontecimientos no deseados relacionados con la salud que ocurren en un estudio se deben a una
558 de las intervenciones; todas las personas involucradas en un estudio pueden padecer
559 acontecimientos no deseados relacionados con la salud que no tengan nada que ver con el estudio
560 o las intervenciones que se estén estudiando. Muchos estudios estudian deliberadamente a las
561 personas con la enfermedad: cuanto menos sanos estén los participantes, más probable será que
562 cualquier acontecimiento no deseado relacionado con la salud esté vinculado con factores que no
563 tengan nada que ver con la intervención.

564 La seguridad y los beneficios de las intervenciones sanitarias pueden tener una frecuencia o
565 efectos distintos, pueden presentar distinta cronología y pueden darse en grupos concretos de
566 personas. Por ejemplo, cualquier riesgo inicial posible o real de una intervención (p. ej.,
567 quimioterapia, cirugía) deberá considerarse en el contexto de cualquier beneficio posible (p. ej.,
568 síntomas, supervivencia). También se deberá reconocer que en el caso de muchas intervenciones,
569 los beneficios pueden no ser obvios en cada paciente a nivel individual (nunca se ve el cáncer, el
570 accidente cerebrovascular o la infección que se previnieron). Por lo tanto, la monitorización y la
571 evaluación de la seguridad clínica (tanto para los participantes individuales como en general)
572 deberán adaptarse a la población del estudio y a lo que ya se conoce sobre los efectos de las
573 intervenciones. Dichas estrategias pueden modificarse a medida que surja nueva información (p.
574 ej., de otros ensayos o estudios clínicos en la población de interés).

575 La información sobre los peligros de la intervención extraída del estudio clínico, tanto mientras esté
576 en curso como cuando se haya completado, puede advertir sobre la forma en que se usa y la forma
577 en que se monitoriza la seguridad. Al adaptar el protocolo para tener en cuenta los acontecimientos
578 que ocurren en una población de estudio que se esperaba que ocurriesen con base en lo que ya se
579 conoce sobre las intervenciones y la población involucrada, es posible especificar no solo los
580 acontecimientos que podrían requerir su registro, una evaluación rápida de seguridad y una
581 comunicación ágil a organismos reguladores y otros, sino también aquellos que no lo requerirían.
582 Los informes excesivos crean una distracción de las auténticas señales de posibles peligros.

583 **Gestión de la seguridad de los participantes individuales del ECA**

584 *Mensaje clave:* la gestión de cuestiones de seguridad importantes para los participantes del ensayo
585 requiere de procesos equilibrados para identificar acontecimientos importantes, evaluar, intervenir y

586 analizar la evolución y el resultado. En algunas circunstancias, puede ser apropiado excluir ciertos
587 tipos de participantes de un ensayo si el riesgo probable es excesivo (en comparación con la
588 posible ventaja) y no se puede mitigar con estrategias aceptables de monitorización clínica.

589 *Por qué es esto importante:* los procedimientos utilizados para detectar, investigar y responder a
590 acontecimientos no deseados relacionados con la salud deberán adaptarse de acuerdo con lo que
591 ya se conozca sobre los efectos de la intervención a partir de investigaciones o usos previos, así
592 como con los antecedentes de características epidemiológicas y clínicas de la población del estudio
593 prevista (p. ej. sus datos demográficos, comorbilidades e intervenciones concomitantes).

594 **Evaluación de señales de seguridad dentro de un ECA**

595 *Mensaje clave:* los ECA proporcionan un análisis imparcial de si las señales observadas entre los
596 asignados para recibir una intervención sanitaria son considerablemente más frecuentes que en el
597 grupo de control. Los informes de acontecimientos individuales (por sí mismos) solo son
598 informativos si el acontecimiento es poco frecuente y si la probabilidad de que esté relacionado
599 como causa de la intervención es grande.

600 *Por qué es esto importante:* los principios de diseño y análisis de un buen ECA (véase Principio
601 n.º1) se aplican tanto a la evaluación de la seguridad como a la evaluación de la eficacia. La gran
602 ventaja de los ECA es que existe un grupo de control aleatorizado con el que comparar la
603 incidencia de todos los acontecimientos relacionados con la salud. Como consecuencia, es posible
604 distinguir aquellos acontecimientos que se vean afectados a causa de la asignación a la
605 intervención de aquellos que sean parte de la salud general de los participantes. Para detectar
606 peligros moderados de una intervención sobre acontecimientos habituales (que normalmente
607 representan la mayor parte de los datos de acontecimientos del estudio), la evaluación de
608 seguridad deberá incluir la comparación de acontecimientos (independientemente de que se crea o
609 no que están relacionados con la intervención) entre aquellas personas asignadas al azar a la
610 intervención frente a las que se asignaron al azar al control. Un acontecimiento adverso moderado
611 sobre un desenlace habitual puede ser más importante desde una perspectiva de salud pública que
612 un gran efecto sobre un desenlace poco frecuente.

613 Los informes de acontecimientos individuales aislados pocas veces son informativos debido a la
614 falta de una comparación de la incidencia del acontecimiento entre participantes tratados y no
615 tratados. Las excepciones son acontecimientos que son poco frecuentes en los tipos de personas
616 involucradas en el estudio, pero que se sabe que están posiblemente fuertemente relacionados con
617 intervenciones particulares (los ejemplos incluyen anafilaxia, insuficiencia medular y síndrome de
618 Stevens-Johnson asociados a medicamentos).

619 El equilibrio entre la naturaleza de la recopilación de los datos de seguridad y el valor potencial es
620 fundamental. La dimensión en la que se detectan y registran acontecimientos clínicos deberá
621 adaptarse a la pregunta del estudio y al nivel de conocimiento existente sobre el estado de salud
622 general y la intervención que se esté estudiando. Al igual que los medios y el nivel de detalle con
623 los que se hace. Los riesgos de sobrecargar a los involucrados en los ECA con la recopilación de
624 detalles excesivos (p. ej., descripción narrativa) sobre los acontecimientos son que distraen la
625 atención de aquellos aspectos que tienen mayores consecuencias para los individuos en el estudio
626 y reducen la escala de lo que se puede lograr (por lo que es más probable que las comparaciones
627 aleatorizadas pasen por alto aspectos importantes de seguridad que influirían en el uso de la
628 intervención en algunos o en todos los futuros individuos).

629 El uso de un comité de seguimiento de datos independiente permite que se realicen comparaciones
630 aleatorizadas entre posibles problemas de seguridad durante un ECA en curso y se evalúen junto
631 con los datos de nueva aparición sobre eficacia sin desenmascarar prematuramente a otras
632 personas involucradas en el diseño, la realización o la gobernanza del estudio. Por lo tanto, el CSD
633 puede juzgar la relevancia de la información de seguridad sin dañar la integridad de los resultados
634 del estudio (que informan sobre la atención en curso de todos los participantes del estudio y de los
635 futuros pacientes).

636 **Evaluación y respuesta a posibles señales de seguridad externas**

637 *Mensaje clave:* durante un ECA puede surgir información sobre la posible seguridad y eficacia de
638 las intervenciones. Los ejemplos de fuentes de nueva información incluyen actualizaciones de la
639 documentación de un medicamento o intervención en particular (p. ej., resumen de características
640 del producto o manual del investigador), información de publicaciones científicas y reuniones
641 científicas, o comunicaciones de terceros. Se deberá realizar una evaluación para determinar si la
642 información nueva:

- 643 • altera el equilibrio general entre el riesgo y el beneficio del estudio;
- 644 • altera el tratamiento de referencia;
- 645 • afecta a todos los participantes del ensayo o solo a ciertos subgrupos de participantes;
- 646 • plantea inquietudes con respecto a otros tratamientos o procedimientos utilizados en el
647 estudio o por la población del estudio (p. ej., interacciones farmacológicas).

648 En función de los hallazgos de esta evaluación, las acciones necesarias pueden variar desde que
649 no se realicen cambios en el estudio hasta que se realice un cambio en el protocolo del estudio u
650 otros procedimientos del estudio (como el refinamiento de los criterios de idoneidad del estudio o la
651 introducción de una monitorización sanguínea de seguridad adicional), la suspensión de la
652 intervención en individuos concretos o la necesidad de interrumpir temporalmente o suspender
653 definitivamente el ECA. Se deberá informar al CSD sobre cualquier información nueva importante y
654 cualquier acción propuesta como consecuencia.

655 *Por qué es esto importante:* la evaluación de la seguridad de una intervención deberá tener en
656 cuenta todas las fuentes de información disponibles y tomar medidas proporcionales. La
657 información proveniente de fuentes externas puede tener más o menos peso que los datos
658 probatorios del propio ECA y puede ser necesario juzgarla en el contexto de información de nueva
659 aparición sobre beneficios. Por lo tanto se deberá proporcionar nueva información de seguridad
660 importante al comité de seguimiento de datos (si la hay) para su consideración en el contexto más
661 amplio de los datos del ECA.

662 **Comunicación de nueva información de seguridad**

663 *Mensaje clave:* el momento y la naturaleza de la disposición de nueva información de seguridad (ya
664 sea generada dentro del estudio o a partir de fuentes externas) deberán determinarlos la naturaleza
665 de los problemas de seguridad y la acción necesaria. Los informes individuales de problemas
666 mortales o que pongan en peligro la vida del paciente no reconocidos previamente y que tengan
667 una alta probabilidad de estar relacionados con la intervención deberán comunicarse rápidamente a
668 todas las partes interesadas. Otra información puede combinarse en informes periódicos (p. ej., un
669 informe anual) con una evaluación por parte de un comité de seguimiento de datos o puede
670 incluirse en el informe final del estudio, donde se puede establecer en el contexto de información
671 sobre los beneficios de la intervención. Los informes deberán distribuirse a las partes implicadas (p.

672 ej., participantes, investigadores y organismos reguladores) en un formato y tiempo acordes con la
673 acción que probablemente sea necesaria.

674 *Por qué es esto importante:* el propósito de proporcionar actualizaciones de seguridad a otros es
675 evitar o reducir el posible daño a los participantes en este u otros ECA y al público o grupo de
676 pacientes más amplio. Por lo tanto, los informes deberán ser informativos, oportunos y prácticos.
677 Los informes excesivos, irrelevantes o poco informativos (en concreto de casos individuales)
678 distraen la atención de aquellos que requieren tomar medidas. A menudo es más útil producir y
679 enviar actualizaciones periódicas contextualizadas más completas para que sean sumamente
680 informativas y mantener el centro de atención en los problemas de seguridad importantes.