



# **Directrices para buenos estudios clínicos aleatorizados**

**Noviembre de 2023, v1.1**

**Desarrollado por Good Clinical Trials Collaborative**

**[goodtrials.org](https://goodtrials.org)**

## Índice

1	Introducción .....	3
2	El papel de los ensayos controlados aleatorizados está mejorando la salud .....	3
3	Desarrollo de directrices .....	3
4	Objetivo .....	4
5	Alcance .....	4
6	Cómo usar estas directrices .....	5
7	Principios de buenos ensayos controlados aleatorizados .....	6
8	1. Los buenos ECA están diseñados para aportar respuestas con solidez científica a	
9	preguntas relevantes.....	6
10	Población del ensayo adecuada .....	6
11	Asignación sólida de la intervención .....	7
12	Tamaño adecuado .....	7
13	Ocultación de la asignación de la intervención del ensayo .....	7
14	Adherencia a la intervención del ensayo que se haya asignado.....	8
15	Exhaustividad del seguimiento.....	8
16	Variables relevantes de desenlaces .....	9
17	Recogida de datos fiable, eficiente y equilibrada .....	9
18	Verificación de los desenlaces.....	10
19	Análisis estadístico .....	10
20	Evaluación de los efectos beneficiosos y perjudiciales de la intervención.....	11
21	Seguimiento de la información que vaya surgiendo sobre beneficios y daños .....	12
22	2. Los buenos ECA respetan los derechos y el bienestar de los participantes .....	13
23	Comunicación adecuada con los participantes.....	13
24	Consentimiento relevante.....	13
25	Cambios en el consentimiento .....	14
26	Consecuencias de modificar el consentimiento.....	14
27	Gestión de la seguridad de los participantes individuales del ECA.....	14
28	Comunicación de nueva información de interés para la intervención .....	15
29	3. Los buenos ECA son colaborativos y transparentes.....	15
30	Trabajo colaborativo con las personas y las comunidades .....	16
31	Colaboración entre organizaciones .....	16
32	Transparencia .....	16
33	4. Los buenos ECA están diseñados para ser factibles en su contexto.....	17
34	Entorno y contexto.....	17
35	Uso de los recursos existentes .....	17

36	5. Los buenos ECA gestionan la calidad de manera eficaz y eficiente .....	17
37	Asesoramiento y toma de decisiones competentes .....	18
38	Protección de la integridad del ensayo .....	18
39	Planificación para que todo salga bien y énfasis en los problemas que importan .....	18
40	Seguimiento, auditoría e inspección de la calidad del estudio .....	19
41	Conclusión .....	19
42	Desarrollo de directrices .....	21
43	Reconocimientos .....	21

## 44 **Introducción**

### 45 **El papel de los ensayos controlados aleatorizados está mejorando la salud**

46 Los ensayos controlados aleatorizados (ECA) desempeñan un papel esencial en la generación de  
47 la evidencia necesaria para fundamentar el desarrollo y la implantación de intervenciones en  
48 materia de salud.

49 La mayoría de las intervenciones aportan efectos moderados en pacientes sanos y enfermos,  
50 incluso si afectan considerablemente a las manifestaciones clínicas intermedias (por ejemplo,  
51 análisis clínicos o exploraciones). Sin embargo, incluso unas mejoras moderadas en el estado de  
52 salud pueden ser importantes para aquellos a quienes benefician, siempre que los beneficios no se  
53 vean atenuados considerablemente por los efectos perjudiciales. Para establecer de forma fiable si  
54 una intervención médica hace algún efecto, es necesario que los sesgos o los errores aleatorios  
55 inherentes al diseño del estudio sean leves con respecto al efecto previsto del tratamiento.

56 Por desgracia, a menudo se carece de evidencia fiable de ECA de calidad. Esto puede deberse a  
57 que los ECA no se llegasen a realizar, a que los que se realizaron no aportaron respuestas  
58 científicamente sólidas y clínicamente relevantes, o a que los resultados no se llegasen a publicar.  
59 Esto puede dar lugar a que no se puedan identificar o usar intervenciones eficaces, o al uso  
60 continuado de intervenciones que sean perjudiciales o que no sean eficaces. Estos problemas  
61 desaprovechan recursos, provocan daños o sufrimiento innecesarios y reducen la confianza en  
62 quienes desarrollan o utilizan las intervenciones médicas. Para desarrollar mejores intervenciones y  
63 prestar atención sanitaria en el futuro, se debe facilitar la realización de buenos ECA.

### 64 **Desarrollo de directrices**

65 Es obvio que hacen falta directrices que saquen partido los beneficios exclusivos de los ECA en  
66 todos los contextos, que se centren en las ventajas únicas de la aleatorización y que establezcan  
67 los principios básicos de los ECA necesarios para generar resultados fiables de forma segura y  
68 ética, independientemente del contexto. El Good Clinical Trials Collaborative (GCTC) se estableció  
69 para desarrollar y fomentar la adopción de nuevas directrices para abordar este problema. El GCTC  
70 ha reunido a una gran diversidad de personas y organizaciones con un interés y una función que  
71 cumplir en el diseño, la ejecución, el análisis y la presentación de informes de ECA y en la  
72 implantación de los resultados. Esto incluye a quienes financian, regulan, diseñan, ejecutan o son  
73 responsables de los ECA, quienes ofrecen garantía de calidad, funciones de auditoría o inspección,

74 organizaciones de investigación, especialistas en ética, médicos, participantes y defensores de la  
75 salud no profesionales. Incluye a personas de una amplia variedad de sectores (industria, mundo  
76 académico, gobierno, organizaciones benéficas no gubernamentales, grupos de ciudadanos y de  
77 participantes) y entornos (incluidos países de renta alta y baja de todo el mundo).

## 78 **Objetivo**

79 El objetivo de estas directrices es establecer los principios fundamentales de los ECA: qué hace  
80 que un ECA sea de calidad en su diseño y análisis, así como su valor ético y social; y por qué esto  
81 es así. Estas directrices tienen por objeto que quienes participan en los ECA (en cualquier forma)  
82 puedan determinar por sí mismos cómo se debería diseñar y ejecutar un ECA en un entorno  
83 determinado.

84 Estas nuevas directrices se han desarrollado para:

- 85 • **Estar basadas en principios científicos y éticos fundamentales** y centrarse en  
86 cuestiones de gran importancia para el bienestar de los participantes del ensayo y la  
87 fiabilidad de los resultados de los ECA;
- 88 • **Ser claras, concisas, coherentes y conmensuradas** al contexto y el entorno en el que se  
89 realizan los ECA, teniendo en cuenta que existen riesgos asociados tanto a la práctica  
90 clínica habitual como a la falta de evidencia fiable sobre los efectos de una intervención;
- 91 • **Mirar hacia el futuro, fomentando la innovación en intervenciones médicas y métodos  
92 de ensayos clínicos**, incluido el uso apropiado de las tecnologías, los diseños y los datos  
93 de atención sanitaria habitual; y
- 94 • **Ser flexibles, de amplia aplicación, de fácil uso y duraderas** en todas las áreas  
95 patológicas, tipos de intervención, fases de desarrollo, diseños de ensayos, ubicaciones  
96 geográficas y tiempo.

## 97 **Alcance**

98 Estas directrices **tienen por objeto apoyar a todas las personas y organizaciones implicadas**  
99 en la planificación, ejecución, análisis, supervisión, interpretación y financiación de **todos los**  
100 **ensayos clínicos en los que se utilice la aleatorización para evaluar los efectos de cualquier**  
101 **intervención médica para cualquier propósito y en cualquier entorno**. El área de acción  
102 incluye, por ejemplo:

- 103 • **Cualquier diseño**, incluidas comparaciones de dos o más intervenciones (una de las cuales  
104 puede ser la de no proporcionar ninguna intervención activa adicional además de la  
105 atención sanitaria habitual); con o sin ocultación; paralelo, por conglomerados, con grupos  
106 cruzados o cualquier otro diseño.
- 107 • **Cualquier intervención médica**, incluidos los tratamientos con fármacos y medicamentos  
108 biológicos; productos sanitarios; procedimientos quirúrgicos; vacunas; enfoques  
109 nutricionales; intervenciones cognitivas, conductuales y psicológicas; enfoques digitales y  
110 de salud pública.
- 111 • **Cualquier propósito** destinado a apoyar la evaluación fiable de la seguridad y la eficacia  
112 de intervenciones nuevas y existentes; presentaciones de expedientes de registro,  
113 evaluaciones de tecnología sanitaria y enfoques de sanidad.
- 114 • **Cualquier entorno**, incluido cualquier contexto geográfico, económico o social; así como  
115 los ECA realizados en entornos hospitalarios, de atención primaria o extrahospitalarios; o  
116 realizados directamente en el participante.

- 117 • **Cualquier cometido**, incluidos investigadores y médicos; grupos de pacientes y ciudadanos  
118 (incluidos los participantes del ensayo); organismos de registro y otros organismos  
119 gubernamentales; comités de ética; inversores; patrocinadores de ensayos (ámbito  
120 académico y sector farmacéutico); el sector de intervenciones médicas y quienes regulen o  
121 presten servicios de auditoría y control de calidad.

## 122 **Cómo usar estas directrices**

123 Este documento proporciona los **principios fundamentales** de los buenos ECA. Con «debe» se  
124 implica que algo es, por lo general, el enfoque correcto o una buena idea, pero hay que tener  
125 presente que rara vez se dan casos absolutos. Los pormenores de cómo los principios se aplican a  
126 un ensayo particular serán distintos y las directrices no se han de aplicar de manera rígida o sin  
127 criterio.

## 128 Principios de buenos ensayos controlados aleatorizados

129 En estas directrices, «bueno» deberá entenderse como informativo, ético y eficiente. Los siguientes  
130 principios, en su conjunto, reflejan las cualidades de un ensayo bien planificado, bien realizado y  
131 relevante desde el punto de vista clínico. Los métodos y enfoques necesarios para lograr estas  
132 cualidades diferirán en menor o mayor medida de un ensayo a otro, pero su validez es universal.

### 133 1. Los buenos ECA están diseñados para aportar respuestas con solidez científica 134 a preguntas relevantes

135 Los ECA deberían ayudar a resolver dudas importantes sobre los efectos de las intervenciones  
136 médicas. En función del contexto, los resultados pueden ser necesarios para determinar si se  
137 procede con el desarrollo o una evaluación adicional de la intervención, o para notificar licencias de  
138 registro sanitario, directrices clínicas o políticas sanitarias. En cada caso, toda incertidumbre que  
139 permanezca al final del ECA relativa a preguntas específicas deberá ser lo suficientemente  
140 pequeña como para permitir que se tomen decisiones de trascendencia.

141 Esto requiere una combinación de:

- 142 • **Aleatorización sin previamente conocer la asignación de la intervención**, de manera  
143 que toda diferencia en los desenlaces clínicos entre los grupos se deberá al efecto de la  
144 intervención del estudio o será aleatoria;
- 145 • **Tamaño suficiente de la muestra**: para reducir el impacto de *errores aleatorios* (es decir,  
146 producto del azar) en los resultados;
- 147 • **Evaluación imparcial de los desenlaces**: es decir, que no esté influenciada por el hecho  
148 de conocer la asignación de la intervención; y
- 149 • **Análisis por intención de tratar**: para comparar los desenlaces según el grupo de  
150 intervención al que se asignaron los participantes **y sin énfasis en los subgrupos**  
151 **establecidos a partir de los datos**.

152 Los buenos ECA deben tener las siguientes características:

### 153 Población del ensayo adecuada

154 *Mensaje clave*: los criterios de selección deberán adaptarse a la pregunta que se quiere responder  
155 con el ECA. Los criterios de inclusión no deben ser innecesariamente restrictivos. Deberá hacerse  
156 todo lo posible para incluir una población amplia y variada (p. ej., con una diversidad adecuada de  
157 género, edad, grupo étnico y nivel socioeconómico), a menos que exista una sólida justificación  
158 médica o científica para hacer lo contrario.

159 Los criterios de exclusión deberán centrarse en identificar a las personas para quienes la  
160 participación podría suponer un riesgo innecesario en comparación con un posible beneficio (por  
161 ejemplo, por sus antecedentes médicos o por tomar medicación concomitante) o para quienes los  
162 beneficios ya se hayan demostrado.

163 *Por qué es esto importante*: los criterios de selección inclusivos aumentan la relevancia de las  
164 observaciones. En ocasiones, pueden permitir evaluar si hay evidencia sólida de la existencia de  
165 diferencias importantes en los efectos (beneficiosos o adversos) o la aceptabilidad de una  
166 intervención o su aplicación en algún subgrupo concreto (por ejemplo, en función del perfil  
167 genético, las características demográficas o los antecedentes médicos y estado de salud de cada  
168 persona), aunque la potencia estadística para detectar tales diferencias puede ser limitada.

**169 Asignación sólida de la intervención**

170 *Mensaje clave:* la aleatorización requiere tanto la generación de una asignación impredecible como  
171 el ocultamiento de la asignación de la intervención hasta el momento posterior a la aleatorización.  
172 Debería ser imposible predecir con antelación a qué participante individual del ensayo o grupo  
173 individual (p. ej., un hospital o una ciudad en un ECA por conglomerados) es probable que se  
174 asigne la intervención del estudio, de modo que los investigadores, los profesionales sanitarios, el  
175 resto de personal y los posibles participantes no sepan qué intervención se les asignará.

176 *Por qué es esto importante:* la aleatorización permite comparar entre similares, de manera que las  
177 diferencias posteriores en los desenlaces clínicos entre los grupos (beneficiosos o adversos) se  
178 deberán al azar o serán causa de diferencias en la intervención del estudio. Pueden adoptarse  
179 medidas como la minimización para reducir el tamaño de las diferencias aleatorias entre los grupos  
180 de intervención, siempre que se apliquen de forma que se evite que los posibles participantes y  
181 quienes los inscriban puedan predecir a qué intervención serán asignados en el momento de la  
182 aleatorización. La ausencia de un ocultamiento adecuado de la asignación antes de la  
183 aleatorización puede provocar un sesgo de selección (es decir, la decisión de incluir a un  
184 participante en particular en un ensayo puede verse influenciada por el hecho de saber a qué  
185 intervención es probable que se le asigne).

**186 Tamaño adecuado**

187 *Mensaje clave:* un ECA deberá tener una escala lo suficientemente grande y contar con el poder  
188 estadístico suficiente como para aportar una respuesta sólida a la pregunta que se aborda.

189 *Por qué es esto importante:* para que los efectos de las intervenciones médicas se detecten o  
190 refuten de forma fiable, además de la aleatorización (para minimizar los sesgos), los errores  
191 aleatorios deben ser leves en comparación con el tamaño previsto del efecto de la intervención. La  
192 mejor manera de minimizar el impacto de los errores aleatorios es estudiar un número  
193 suficientemente grande (teniendo en cuenta que los ECA que evalúan el impacto en los desenlaces  
194 clínicos discretos, como la mortalidad, requerirán más participantes que los que evalúan el impacto  
195 sobre variables continuas, como los resultados de análisis clínicos, algo que suele ocurrir en los  
196 ensayos en fase inicial).

197 Hay algunas situaciones en las que es inapropiado o complicado aleatorizar a un número de  
198 participantes lo suficientemente grande, como los ensayos en los que se evalúan intervenciones en  
199 enfermedades poco frecuentes. En tales ensayos, puede ser útil contribuir a una colaboración más  
200 amplia para realizar el ECA o seleccionar un desenlace relevante desde el punto de vista clínico  
201 para el que se prevea que el tamaño del efecto sea mayor (p. ej., un biomarcador fisiológico o de  
202 diagnóstico por la imagen). Cabe la posibilidad de reducir el impacto de los errores aleatorios por  
203 medio de los análisis estadísticos que se realicen (p. ej., los análisis de una variable continua  
204 ajustada según los valores iniciales de esa variable normalmente aumentarían el poder estadístico  
205 en comparación con un análisis de los niveles medios de seguimiento o un análisis de cambios  
206 medios en los niveles) o realizando evaluaciones en un momento en el que se prevea que los  
207 efectos de la intervención sean los más elevados.

**208 Ocultación de la asignación de la intervención del ensayo**

209 *Mensaje clave:* conocer la intervención asignada en el ensayo puede influir en el comportamiento  
210 de los participantes, de quienes los atiendan o de quienes evalúen los desenlaces del estudio  
211 (sobre todo cuando estos son subjetivos). Esto se puede evitar mediante el uso de placebos o

212 intervenciones ficticias, o asegurándose de que las personas o sistemas responsables de evaluar  
213 los desenlaces de los participantes no conozcan la asignación del tratamiento.

214 *Por qué es esto importante:* en algunos ECA, conocer la intervención asignada puede influir en las  
215 características e intensidad del tratamiento clínico, los síntomas notificados o la evaluación del  
216 estado funcional o los desenlaces clínicos. Esto es particularmente importante para los ensayos en  
217 los que la ocultación de la intervención asignada no es factible o conveniente. La ocultación de la  
218 asignación de la intervención a los participantes, investigadores, profesionales sanitarios o quienes  
219 evalúan los desenlaces de la intervención asignada contribuyen a evitar estos problemas, al igual  
220 que el uso de información que se registra independientemente del ensayo clínico (por ejemplo,  
221 bases de datos de la atención sanitaria habitual y registros de enfermedades). Estas  
222 consideraciones son importantes para la evaluación de la eficacia y la seguridad de la intervención,  
223 incluidos los procesos relacionados con la confirmación de desenlaces y las consideraciones sobre  
224 si se cree que un acontecimiento relacionado con la salud individual ha sido causado por la  
225 intervención.

### 226 **Adherencia a la intervención del ensayo que se haya asignado**

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

229 *Por qué es esto importante:* si los participantes del ensayo a quienes se les ha asignado la  
230 intervención activa no la reciben según lo planeado, o si los que han sido asignados al grupo de  
231 control (p. ej., placebo o atención sanitaria habitual) comienzan a recibir la intervención activa,  
232 entonces el contraste entre los dos grupos del estudio sería menor. En consecuencia, se reduce la  
233 capacidad para evaluar diferencias (beneficiosas o perjudiciales) entre las intervenciones (y es más  
234 probable que se concluya de manera errónea que no existe ninguna diferencia estadísticamente  
235 significativa entre las intervenciones cuando en realidad sí la hay).

### 236 **Exhaustividad del seguimiento**

237 *Mensaje clave:* los desenlaces de los participantes deberán evaluarse durante todo el transcurso  
238 del ECA, independientemente de si los participantes del ensayo continúan recibiendo la  
239 intervención asignada o dejan de recibirla (p. ej., debido a efectos adversos reales o percibidos de  
240 la intervención). En algunos casos, también puede ser oportuno continuar el seguimiento durante  
241 muchos años una vez terminados los análisis principales.

242 *Por qué es esto importante:* el seguimiento continuo de todos los participantes aleatorizados  
243 (incluso aunque algunos dejen de recibir la intervención que se les ha asignado) mantiene la  
244 comparación entre similares producida por el proceso de aleatorización. Por lo tanto, deberá  
245 evitarse el cese prematuro del seguimiento o la exclusión posterior a la aleatorización de los  
246 participantes, ya que esto podría introducir un sesgo sistemático, especialmente si el tipo de  
247 pacientes excluidos de un grupo de intervención difiere de los excluidos del otro. El seguimiento  
248 incompleto puede reducir el poder estadístico de un ECA (es decir, la capacidad de identificar una  
249 diferencia entre las intervenciones) y subestimar los efectos reales (beneficios o efectos  
250 perjudiciales) de la intervención. El seguimiento prolongado puede permitir la detección de efectos  
251 beneficiosos o perjudiciales de la intervención del estudio que pueden persistir o surgir meses o  
252 años después de la comparación aleatoria inicial.



253 **Variables relevantes de desenlaces**

254 *Mensaje clave:* los desenlaces que se evalúan en un ECA deberán guardar relevancia con la  
255 pregunta que se aborde. Estos pueden incluir parámetros fisiológicos, puntuaciones de síntomas,  
256 desenlaces comunicados por los participantes, estado funcional, acontecimientos clínicos o el uso  
257 de atención sanitaria. La forma en que estos se evalúan debe ser suficientemente sólida e  
258 interpretable (por ejemplo, se ha utilizado en ensayos anteriores o se ha validado en un contexto  
259 pertinente).

260 *Por qué es esto importante:* las maneras en las que las consecuencias de la intervención  
261 aleatorizada se evalúan deberán ser sensibles a los efectos anticipados de la intervención,  
262 apropiados para la pregunta del estudio y, por lo general, deben ser aplicables y relevantes para la  
263 población correspondiente. La elección de los desenlaces puede variar según el grado del nivel de  
264 conocimientos previos (p. ej., los ensayos en fase inicial evalúan los efectos sobre los marcadores  
265 analíticos y de diagnóstico por la imagen y a continuación los efectos sobre los desenlaces  
266 clínicos). Rara vez es posible o deseable evaluar todos los posibles desenlaces en un único ECA.  
267 En su lugar, hay que concentrarse en aportar una respuesta sólida a la pregunta concreta y bien  
268 formulada.

269 **Recogida de datos fiable, eficiente y equilibrada**

270 *Mensaje clave:* la recopilación de datos deberá centrarse en los aspectos necesarios para evaluar e  
271 interpretar los resultados del ensayo según se especifica en el protocolo y no deberá ser excesiva.  
272 La medida en que se detecta y registra la información (por ejemplo, sobre las características de los  
273 participantes, los tratamientos concomitantes, los acontecimientos clínicos y los marcadores  
274 analíticos), así como los medios y el nivel de detalle con que esto se hace, debe adaptarse a cada  
275 ECA. Esto debe tener en cuenta lo que se necesita para responder a la pregunta del ensayo, y el  
276 nivel de conocimientos existente sobre el problema de salud y la intervención que se está  
277 estudiando. La elección del método de recopilación de datos también puede verse afectada por  
278 consideraciones como la idoneidad, la disponibilidad y la facilidad de uso, así como la medida en  
279 que dicha información sea lo suficientemente precisa, exhaustiva, detallada y oportuna.

280 Los recursos y métodos para la recopilación, el almacenamiento, el intercambio y el acceso a los  
281 datos deberán permitir que el ECA se lleve a cabo según lo diseñado, garantizar la privacidad y la  
282 seguridad, y aportar análisis fiables y coherentes. La tecnología digital y los datos de atención  
283 sanitaria habitual pueden proporcionar medios alternativos o complementarios para registrar  
284 información sobre los participantes y su salud al inicio del estudio, durante la intervención inicial y el  
285 periodo de seguimiento, y durante muchos años más, cuando corresponda.

286 *Por qué es esto importante:* se debe sopesar el volumen, las características y el grado de  
287 exhaustividad de la recopilación de datos frente a su valor potencial. La recogida excesiva de datos  
288 representa una pérdida de tiempo y recursos. Supone una carga innecesaria para los participantes  
289 y el personal del ensayo, aleja la atención de los aspectos del ensayo que tienen mayores  
290 consecuencias para los participantes y reduce la escala (número de participantes, duración del  
291 seguimiento) de lo que se puede conseguir con los recursos disponibles. En algunos ensayos,  
292 puede ser apropiado evaluar algunas características (por ejemplo, biomarcadores intermedios) en  
293 un subconjunto de participantes, seleccionados en función de las características basales o al azar,  
294 o en un número limitado de puntos temporales. La elección del método utilizado para la  
295 recopilación de datos puede afectar notablemente a la fiabilidad y viabilidad del ensayo. El uso de  
296 estándares de datos puede ayudar a garantizar la calidad y la integridad de los datos. El uso de

297 tecnologías digitales y datos de atención sanitaria habitual puede mejorar la relevancia y la  
298 exhaustividad de la información recopilada (p. ej., reducir las pérdidas durante el seguimiento).

### 299 **Verificación de los desenlaces**

300 *Mensaje clave:* los procesos para determinar los desenlaces del estudio deberán ser los mismos en  
301 todos los grupos aleatorizados. Esto incluye la frecuencia y la exhaustividad de las evaluaciones.  
302 Se deberá prestar especial atención para garantizar que las personas que evalúan, aclaran y  
303 adjudican los desenlaces del estudio no estén influenciadas por el hecho de conocer la asignación  
304 de la intervención (es decir, evaluación de los desenlaces con ocultación de la asignación). Del  
305 mismo modo, los métodos para adquirir, tratar y combinar fuentes de información (p. ej., para  
306 establecer las características de los participantes o los desenlaces clínicos) deberán diseñarse y  
307 ejecutarse sin tener acceso a la asignación de la intervención de los participantes individuales o sin  
308 conocer los resultados del ensayo sin ocultación.

309 *Por qué es esto importante:* si los métodos utilizados para evaluar, aclarar o clasificar los  
310 desenlaces fueran distintos entre las intervenciones asignadas, los resultados podrían estar  
311 sesgados en una u otra dirección, lo que daría lugar a conclusiones incorrectas sobre el verdadero  
312 efecto de la intervención. Por lo tanto, el enfoque utilizado para evaluar lo que les ocurre a los  
313 participantes debe ser el mismo independientemente de la intervención asignada. Quienes emitan  
314 valoraciones sobre la manifestación o las características de estos desenlaces también deberán  
315 desconocer la asignación de la intervención (o características, como los síntomas o los resultados  
316 de los análisis clínicos, que puedan hacer que sea más fácil conocer la asignación) en cada  
317 participante.

### 318 **Análisis estadístico**

319 *Mensaje clave:* los resultados del ensayo deben analizarse de acuerdo con el protocolo y el plan de  
320 análisis estadístico, que deben desarrollarse antes de conocer los resultados del estudio. Todos los  
321 análisis a posteriori se deben identificar claramente como tales. Los análisis principales deberán  
322 seguir el principio «por intención de tratar», lo que significa que los desenlaces deberán  
323 compararse según el grupo de intervención al que se asignaron originalmente los participantes en  
324 el momento de la aleatorización, independientemente de que algunos de esos participantes  
325 posteriormente reciban o no parte de la intervención prevista, e independientemente del grado en  
326 que se completen los procedimientos de seguimiento posteriores a la aleatorización.

327 Los análisis por subgrupos deberán interpretarse con precaución, especialmente si no están  
328 preespecificados o son múltiples (tanto si se han preespecificado como si no). En general, cualquier  
329 característica pronóstica que se vaya a utilizar en los análisis de los efectos de la intervención en  
330 ECA deberá registrarse de manera irreversible (o se deberá recoger una muestra) antes de la  
331 aleatorización.

332 *Por qué es esto importante:* la gran ventaja de los ECA es que existe un grupo de control  
333 aleatorizado con el que comparar la incidencia de todos los acontecimientos relacionados con la  
334 salud. Por tanto, es posible distinguir aquellos acontecimientos que se vean afectados a causa de  
335 la intervención asignada de aquellos que se deban al estado de salud general de los participantes.  
336 Es importante evaluar a todos los participantes según la intervención a la que se les asignó  
337 originalmente (análisis «por intención de tratar»), ya que incluso en un ensayo correctamente  
338 aleatorizado, el sesgo puede introducirse involuntariamente debido a la exclusión de ciertos  
339 participantes después de la aleatorización (como aquellos para los que se descubre más tarde que

340 no cumplen los criterios de selección, los que no siguen el tratamiento asignado en el estudio o los  
341 que inician la intervención activa a pesar de haber sido asignados a un grupo de control).

342 También se pueden presentar análisis adicionales; por ejemplo, al indicar la frecuencia de un efecto  
343 secundario específico, puede estar justificado registrar su incidencia solo entre quienes reciban la  
344 intervención activa, porque es posible que no se necesiten comparaciones estrictamente  
345 aleatorizadas para evaluar efectos importantes. Sin embargo, al evaluar los efectos moderados del  
346 tratamiento, los análisis «durante el tratamiento» o «por protocolo» pueden dar lugar a  
347 conclusiones erróneas, y los análisis «por intención de tratar» son por lo general más fiables para  
348 evaluar si existe alguna diferencia real entre las intervenciones asignadas en el ensayo en términos  
349 de sus efectos.

350 En el análisis, una de las fuentes más importantes de sesgo es la concentración indebida en solo  
351 una parte de la evidencia (por ejemplo, el énfasis selectivo del resultado en un subgrupo de  
352 muchos o en un subgrupo que se define tras considerar los datos). Algunas diferencias obvias  
353 entre los efectos terapéuticos en distintos subgrupos de participantes del estudio a menudo se  
354 deben únicamente a variaciones aleatorias. Por este motivo, los subgrupos deberán ser relevantes,  
355 estar preespecificados y el número deberá ser reducido. Deberá evitarse el análisis de los  
356 resultados en subgrupos determinados por las características observadas con posterioridad a la  
357 aleatorización, porque si el valor registrado de alguna característica se viese (o pudiese verse)  
358 afectado por la intervención del ensayo, las comparaciones dentro de los subgrupos definidos por  
359 ese factor podrían estar sesgadas. Hay que interpretar con prudencia los resultados en subgrupos  
360 específicos (por ejemplo, hombres frente a mujeres) y considerar si son coherentes o no con el  
361 resultado global. No hacer esto puede dar lugar a que se trate a las personas de manera incorrecta  
362 (se les proporcione una intervención ineficaz o perjudicial) o a que por error no se les trate (no se  
363 les proporcione una intervención que les beneficiaría), cuando no hay evidencia sólida de que el  
364 efecto es distinto entre ambas.

### 365 **Evaluación de los efectos beneficiosos y perjudiciales de la intervención**

366 *Mensaje clave:* los datos generados durante la realización de un ECA pueden aportar nueva  
367 información sobre los efectos de la intervención que sea lo suficientemente clara como para alterar  
368 la manera en que se realiza el ensayo y se atiende a los participantes, o que sea lo suficientemente  
369 apremiante como para modificar el uso de la intervención, tanto en el ensayo como fuera de este.  
370 Los posibles efectos perjudiciales deberán considerarse junto con los posibles beneficios de la  
371 intervención y en el contexto más amplio de las circunstancias clínicas y el estado de salud.

372 *Por qué es esto importante:* no todos los acontecimientos relacionados con la salud que ocurren en  
373 un ensayo se deben a una de las intervenciones; todos los participantes de un ensayo pueden  
374 presentar acontecimientos relacionados con la salud que no tengan nada que ver con el ensayo o  
375 las intervenciones que se estén estudiando. (Cuanto peor sea el estado de salud de los  
376 participantes del ECA, más probable será que cualquier acontecimiento relacionado con la salud  
377 esté vinculado a factores que no tengan nada que ver con la intervención).

378 Evaluar si los signos (por ejemplo, tasas de acontecimientos clínicos o anomalías en los análisis  
379 clínicos) observados entre los asignados a una intervención médica son considerablemente más o  
380 menos frecuentes que en el grupo de control aporta una evaluación fiable del impacto de la  
381 intervención. Es posible distinguir aquellos acontecimientos que se vean afectados a causa de la  
382 intervención asignada de aquellos que se deban al estado de salud general de los participantes. En  
383 un ECA en curso, para evitar que, de manera prematura, quienes ejecutan el ensayo conozcan los

384 resultados que vayan surgiendo, un grupo (como un Comité de Seguimiento de Datos) que sea  
385 independiente o que esté suficientemente separado del equipo del ensayo debe realizar estas  
386 comparaciones sin ocultación.

387 Por el contrario, los informes de acontecimientos individuales (por ejemplo, por el participante o el  
388 médico) que se cree que están causados por la intervención aportan bastante menos información  
389 debido a la falta de comparación con la incidencia del acontecimiento en el grupo de control y a que  
390 la causalidad se determina de manera inherentemente imprecisa. Las excepciones son  
391 acontecimientos poco frecuentes en los tipos de personas que participan en el ensayo, pero que  
392 posiblemente guarden una relación considerable con determinadas intervenciones (por ejemplo,  
393 anafilaxia, insuficiencia medular asociada a tratamientos farmacológicos).

394 Los efectos beneficiosos y perjudiciales de las intervenciones médicas pueden tener una frecuencia  
395 o efectos distintos, pueden presentar una evolución distinta a lo largo del tiempo y pueden darse en  
396 grupos concretos de personas. Algunas intervenciones (como la cirugía o la quimioterapia) que a  
397 corto plazo podrían no hacer efecto o incluso tener efectos perjudiciales, podrían aportar beneficios  
398 a largo plazo. También debe tenerse en cuenta que, en muchas intervenciones, los beneficios  
399 podrían no resultar obvios a nivel individual, como cuando se ha evitado un desenlace perjudicial  
400 (por ejemplo, un accidente cerebrovascular o una infección).

#### 401 **Seguimiento de la información que vaya surgiendo sobre beneficios y daños**

402 *Mensaje clave:* un Comité de Seguimiento de Datos (CSD) independiente aporta un medio sólido  
403 para evaluar los datos de seguridad y eficacia de un ECA en curso, incluidas las comparaciones sin  
404 ocultación de la frecuencia de acontecimientos particulares, sin que otras personas que participan  
405 en el diseño, la realización o la gobernanza del ensayo conozcan de manera prematura los  
406 resultados. En muchos ECA, en particular en los ensayos de fase inicial, los cometidos de un CSD  
407 podrían facilitarse internamente, pero las partes implicadas deberían estar adecuadamente  
408 separadas del equipo del ensayo para garantizar que el hecho de conocer los resultados no  
409 introduzca sesgos (o la percepción de sesgos). Es posible que algunos ensayos no requieran un  
410 CSD (p. ej., si el ensayo es a corto plazo y no se modificaría independientemente de los datos  
411 provisionales).

412 *Por qué es esto importante:* todas aquellas personas que participen en el diseño, la realización y la  
413 supervisión de un ECA en curso no podrán conocer los resultados provisionales hasta después de  
414 finalizado el estudio para no introducir sesgos en los resultados (p. ej., al interrumpir el ensayo  
415 antes de tiempo cuando, por casualidad, los resultados parecen ser favorables o adversos). La  
416 necesidad, el calendario y las características de los análisis provisionales deben considerarse  
417 detenidamente para no correr el riesgo de tomar decisiones prematuras basándose en datos  
418 insuficientes.

419 Un CSD deberá incluir a miembros con las aptitudes adecuadas para analizar e interpretar los  
420 datos de eficacia y seguridad que vayan surgiendo. Un CSD deberá revisar los análisis de los datos  
421 a medida que vayan surgiendo, conociendo la asignación aleatorizada de la intervención. El CSD  
422 debe asesorar a los organizadores del ECA cuando exista evidencia obvia que apunte a un cambio  
423 en el protocolo o los procedimientos, incluido el cese de uno o varios aspectos del ensayo. Dichos  
424 cambios pueden deberse a evidencia de beneficio, daño o intrascendencia (cuando sea poco  
425 probable que continuar con el ensayo vaya a proporcionar información nueva e importante). Al  
426 hacer tales recomendaciones, un CSD deberá tener en cuenta tanto los análisis sin ocultación del  
427 ECA como la información disponible de otras fuentes (incluidas las publicaciones de otros  
428 ensayos).

429

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

431 Los ensayos clínicos éticos aúnan la búsqueda de respuestas a preguntas importantes con la  
432 validez científica, así como la protección y el respeto adecuados para todas las partes implicadas,  
433 en particular los participantes. La revisión independiente de las propuestas de nuevos estudios de  
434 investigación por un comité de ética, un Comité de Ética de la Investigación (CEI) o una entidad  
435 equivalente es un importante recurso de gobernanza, que puede ayudar a garantizar que se toman  
436 las medidas adecuadas para velar por los derechos y el bienestar de los participantes.

**437 Comunicación adecuada con los participantes**

438 *Mensaje clave:* en todas las etapas de un ECA (antes, durante y después), se deberá facilitar  
439 información relevante y fácil de entender a los participantes del ensayo, con cuidado de encontrar  
440 un equilibrio óptimo entre el deber de informar y el riesgo de aportar excesiva información, y  
441 teniendo en cuenta el contexto clínico. La información deberá proporcionarse de manera clara y en  
442 un lenguaje y formato adecuados para la audiencia a la que va dirigida.

443 *Por qué es esto importante:* brindar información oportuna y relevante a los participantes durante un  
444 ensayo facilita la investigación ética con beneficios tanto para los participantes como para la calidad  
445 de los resultados del ensayo. Es esencial que tanto los posibles participantes del estudio como los  
446 ya inscritos estén debidamente informados, pero la presentación de detalles excesivos o  
447 exhaustivos puede ir en contra de este objetivo al abrumar, confundir o desconcertar a los posibles  
448 participantes. Se deberán tomar las precauciones necesarias para comunicarse de manera eficaz y  
449 que el intercambio de información sea adecuado. El enfoque exacto puede verse afectado por el  
450 contexto del estudio de investigación, incluidos problemas clínicos, culturales o de otro tipo.

**451 Consentimiento relevante**

452 *Mensaje clave:* el proceso de consentimiento del ensayo deberá explicar claramente a los posibles  
453 participantes del ensayo las razones por las que el ensayo se está realizando, las preguntas que  
454 tiene por objeto responder, lo que implica para ellos y los posibles riesgos y beneficios de  
455 participar. El alcance, las características de la información y el momento en que se facilita, antes y  
456 durante el proceso de consentimiento, deberán guiarse por el nivel de riesgos adicionales y el  
457 compromiso que supondría la participación en el ECA en el contexto de la atención clínica habitual  
458 que normalmente recibe esa misma persona. La información facilitada deberá priorizar las  
459 necesidades y expectativas del posible participante en lugar de las de la organización o las  
460 personas que llevan a cabo el ECA. La información facilitada en el proceso de consentimiento debe  
461 ser ampliamente accesible y fácil de entender (por ejemplo, con respecto a la legibilidad), evitar el  
462 lenguaje jurídico u otro tipo de lenguaje técnico, y ser lo más sucinta posible. Los enfoques para  
463 obtener y mantener el consentimiento en curso y la comunicación deberán ser relevantes para el  
464 ECA en cuestión.

465 *Por qué es esto importante:* un consentimiento válido deberá otorgarse de manera competente,  
466 voluntaria y con conocimiento de causa antes de ingresar en el ensayo. Hay algunas situaciones en  
467 las que no es posible que una persona dé su consentimiento informado (por ejemplo, bebés o  
468 personas que no poseen la capacidad cognitiva suficiente) o no resulta práctico hacerlo debido a la  
469 urgencia de la situación médica (por ejemplo, traumatismos o urgencias médicas). Dichas  
470 situaciones no deben impedir automáticamente la realización de ECA (que pueden ser la única  
471 manera de proporcionar información fiable sobre la mejor manera de abordar estos problemas de  
472 salud), pero deben establecerse las salvaguardias adecuadas para respetar los derechos de las

473 personas que participan. En algunos ensayos y en algunas situaciones particulares, el  
474 consentimiento explícito podría no ser necesario. En dichos casos, los riesgos y cargas adicionales  
475 de la participación deben ser mínimos en comparación con la atención sanitaria habitual que un  
476 posible participante recibiría fuera del marco del ensayo.

#### 477 **Cambios en el consentimiento**

478 *Mensaje clave:* los participantes deberán tener la libertad de retirar o modificar las características  
479 de su participación sin que esto afecte a la atención sanitaria que reciben habitualmente, y se  
480 deberán tomar precauciones para determinar el significado que se pretende dar a tales decisiones  
481 individuales.

482 *Por qué es esto importante:* el término «retirada» puede significar distintas cosas para distintas  
483 personas, desde participantes que deseen dejar de recibir la intervención del estudio, hasta  
484 participantes que deseen dejar de asistir a las visitas del estudio en persona (pero conformes con  
485 que se pongan en contacto con ellos, o con que sus médicos habituales o sistemas de datos de  
486 atención sanitaria habitual recopilen información sobre sus desenlaces clínicos), que se dejen de  
487 analizar o conservar sus muestras biológicas, o que se dejen de tratar y compartir sus datos. Por lo  
488 tanto, resulta más claro evitar el término y, en su lugar, aclarar con el participante o los  
489 participantes qué nivel de participación desean tener y qué es lo que quieren interrumpir. Si esto no  
490 se explora adecuadamente y la «retirada» se interpreta como la retirada completa del estudio, se  
491 perderá el contacto total o parcial con los participantes del ensayo durante el seguimiento, de  
492 manera innecesaria e involuntaria, con posibles implicaciones para la fiabilidad de los resultados  
493 del ensayo, y se podrían pasar por alto aspectos del ECA que les interesan (por ejemplo, acudir a  
494 las visitas del estudio o ser informados sobre el avance y los resultados del estudio).

#### 495 **Consecuencias de modificar el consentimiento**

496 *Mensaje clave:* se deberá encontrar un equilibrio óptimo entre los derechos de un participante  
497 específico a retirar el consentimiento al uso de datos del ensayo que ya se hayan recopilado y las  
498 exigencias científicas y éticas.

499 *Por qué es esto importante:* la eliminación de datos puede dar lugar a observaciones poco fiables o  
500 no concluyentes, con consecuencias éticas y de seguridad clínica tanto para los participantes que  
501 continúan en el ensayo como para la atención sanitaria de futuros pacientes (por ejemplo, se  
502 podrían pasar por alto importantes alertas de seguridad). Puede ser procedente disponer de los  
503 datos que ya se hayan recopilado para su análisis a fin de demostrar o preservar la integridad de la  
504 investigación. Quienes participen en un ensayo o cuya atención se vea afectada por sus resultados  
505 deberán poder estar seguros de que los datos sean válidos y no hayan sido modificados de manera  
506 involuntaria, deliberada o malintencionada.

#### 507 **Gestión de la seguridad de los participantes individuales del ECA**

508 *Mensaje clave:* la detección y la gestión de la información para la seguridad de los participantes del  
509 ensayo se deben adaptar a la población del ensayo y a la información disponible sobre los efectos  
510 de las intervenciones. Dichos enfoques pueden modificarse a medida que surja nueva información  
511 (p. ej., de otros ensayos o estudios clínicos en la población de interés). En algunas circunstancias,  
512 puede ser apropiado excluir ciertos grupos de personas de un ensayo si el posible riesgo es  
513 excesivo (en comparación con los posibles beneficios) y este no se puede mitigar con enfoques  
514 clínicos aceptables. En algunos ensayos con ocultación, pueden existir ocasiones en las que

515 conocer la intervención que se ha asignado a un participante individual podría influir de manera  
516 importante en el tratamiento médico inmediato del participante. En dichas circunstancias, debería  
517 ser posible retirar la ocultación de la asignación del tratamiento y revelarla sin demora al equipo  
518 médico correspondiente.

519 *Por qué es esto importante:* los procedimientos utilizados para detectar, investigar y responder a  
520 acontecimientos no deseados relacionados con la salud deberán adaptarse de acuerdo con la  
521 información disponible sobre los efectos de la intervención en estudios de investigación o usos  
522 previos, así como con los antecedentes de características epidemiológicas y clínicas de la  
523 población del ensayo prevista (p. ej., sus datos demográficos, comorbilidades e intervenciones  
524 concomitantes). Si surge información nueva durante el transcurso del ensayo (por ejemplo, de otros  
525 estudios o a consecuencia del asesoramiento proporcionado por el Comité de Seguimiento de  
526 Datos) los procesos y procedimientos para abordar la seguridad de los participantes individuales se  
527 debe revisar y podría ser necesario modificarlos (por ejemplo, cambios en las características y el  
528 calendario de las evaluaciones, en la capacitación facilitada al personal del ensayo, en la  
529 información facilitada a los participantes o en los criterios de selección para participar en el  
530 ensayo).

### 531 **Comunicación de nueva información de interés para la intervención**

532 *Mensaje clave:* durante un ensayo en curso, se puede pasar a disponer de nuevos datos (del  
533 propio ensayo o de fuentes externas) que modifiquen sustancialmente la información disponible  
534 sobre los efectos de la intervención para algunos participantes o para todos. Esto debe  
535 comunicarse a las personas que supervisan y ejecutan el ensayo clínico, además de a los  
536 participantes, para quienes sea relevante (por ejemplo, porque pueda afectar a su comprensión de  
537 la intervención o porque deban tomar alguna medida). Dichas comunicaciones e informes deberán  
538 ser informativos, oportunos y prácticos.

539 *Por qué es esto importante:* los informes excesivos, irrelevantes o poco informativos (en particular,  
540 los de casos individuales) distraen la atención de aquellos que requieren tomar medidas. Con  
541 frecuencia, es preferible producir y distribuir actualizaciones periódicas contextualizadas que se  
542 centren en las cuestiones de seguridad que importan. Dichos informes también se pueden facilitar  
543 al Comité de Seguimiento de Datos (para su consideración en el contexto de conocer los datos del  
544 ensayo que vayan surgiendo) y a los organismos de registro sanitario (para considerar las  
545 implicaciones para los participantes en otros ensayos y para el grupo más amplio de pacientes y  
546 ciudadanos). Los informes deberán distribuirse a las partes correspondientes (p. ej., participantes,  
547 investigadores y organismos de registro sanitario) en un formato y tiempo acordes con la acción  
548 que probablemente sea necesaria.

### 549 550 **3. Los buenos ECA son colaborativos y transparentes**

551 Todas las personas que participen en un ECA comparten la responsabilidad de generar y mantener  
552 la confianza de las organizaciones asociadas colaboradoras y las comunidades clínicas, los  
553 participantes y los ciudadanos en general. La confianza se debilita cuando los ECA no son lo  
554 suficientemente pertinentes, imparciales, transparentes y respetuosos con los derechos, los  
555 intereses, las preocupaciones y los valores de todos los implicados (especialmente de las personas  
556 que participan en ellos o cuya atención se ve afectada por los resultados).

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

558 *Mensaje clave:* los posibles participantes y miembros de la comunidad pertinentes aportan valiosas  
559 contribuciones al diseño, la ejecución y la interpretación de los ECA.

560 *Por qué es esto importante:* la implicación de los pacientes y los ciudadanos desempeña un papel  
561 fundamental a la hora de perfeccionar y priorizar las preguntas de la investigación; evaluar la  
562 aceptabilidad y la viabilidad del ECA; seleccionar los desenlaces que sean relevantes e importantes  
563 para la población de interés; desarrollar el diseño y los procedimientos del ECA y optimizar las  
564 características y la presentación de la información, así como fomentar el diálogo sobre el acceso a  
565 intervenciones médicas que sean eficaces. Es probable que trabajar en colaboración con personas  
566 y comunidades aumente la confianza y, al mismo tiempo, disminuya el riesgo de que grupos  
567 importantes sean excluidos, o de que se pasen por alto o se malinterpreten las necesidades de las  
568 poblaciones o sectores locales.

569 **Colaboración entre organizaciones**

570 *Mensaje clave:* es importante que las interacciones entre las personas de distintas organizaciones,  
571 incluidas las que se encuentran en entornos con escasos o con muchos recursos, y entre los  
572 sectores comercial, académico y sanitario, sean imparciales y respeten los intereses, las  
573 preocupaciones y los valores de todas las partes, incluidos los participantes del ensayo y las  
574 comunidades de las que proceden. El trabajo colaborativo con los socios para considerar qué  
575 características de un ECA son fundamentales para su calidad, y fomentar un enfoque de ejecución  
576 que sea adecuado para el entorno y el contexto, puede mejorar la tolerancia y eficiencia de un  
577 ensayo.

578 *Por qué es esto importante:* con el trabajo colaborativo se comparten ideas y experiencia, lo que  
579 ayuda a evitar enfoques desorganizados o prioridades sustancialmente diferentes, y puede  
580 maximizar el uso de los recursos y aumentar la eficiencia.

581 **Transparencia**

582 *Mensaje clave:* los ensayos clínicos deberán registrarse desde el principio en una base de datos de  
583 ensayos que esté a disposición de los ciudadanos. Se recomienda encarecidamente hacer pública  
584 toda información adicional sobre el ensayo (incluido el protocolo del ensayo y otra documentación  
585 sobre el ensayo). Una vez completado el ECA, los informes del ensayo deberán estar a disposición  
586 de los ciudadanos de manera oportuna (por lo general, en un plazo de 12 meses) y deberán  
587 describir el diseño, los métodos y los resultados del estudio de manera clara y transparente. Puede  
588 ser útil que dichos informes estén disponibles en formatos que permitan comprender e interpretar  
589 los resultados tanto a expertos como a personas sin conocimientos en este ámbito. Presentar los  
590 resultados a los participantes y a los ciudadanos requiere de enfoques distintos a los de presentar  
591 los resultados a la comunidad clínica y científica. El intercambio de datos deberá habilitarse en el  
592 momento adecuado si es ético, factible y científicamente apropiado.

593 *Por qué es esto importante:* la transparencia y el intercambio de conocimientos sobre  
594 intervenciones médicas ayudan a generar más conocimientos, a fomentar y mantener la confianza,  
595 y aporta confianza tanto a los que participan en el ECA como a los que no. La comunicación de los  
596 resultados del ensayo de manera oportuna (independientemente de cuáles sean los resultados) es  
597 fundamental para orientar la investigación futura y reducir la duplicación innecesaria de trabajo (que  
598 desperdicia recursos), así como permitir que la atención sanitaria se guíe por un conjunto de



599 evidencia médica actualizada. Una buena comunicación también puede respaldar iniciativas más  
600 amplias para fomentar posibles colaboraciones y aumentar la participación con conocimiento de  
601 causa en los ECA.  
602

#### 603 **4. Los buenos ECA están diseñados para ser factibles en su contexto**

604 Velar por que un ensayo se organice de forma que sea factible y produzca resultados fiables y  
605 prácticos es un importante deber científico y ético. Tener en cuenta el contexto y los recursos  
606 existentes en el entorno de un ensayo propuesto puede orientar mejor el diseño eficaz del ensayo.

##### 607 **Entorno y contexto**

608 *Mensaje clave:* el diseño y la aplicación de los ECA debe tener en cuenta las características del  
609 entorno en el que se lleve a cabo. Esto puede incluir las necesidades y preferencias en materia de  
610 sanidad de los ciudadanos, su facilidad de acceso a atención sanitaria y su nivel de conocimientos  
611 sobre los ensayos clínicos, identificados mediante la participación, consulta y compromiso  
612 adecuados con los pacientes y los ciudadanos.

613 *Por qué es esto importante:* estas características, junto con el carácter y la complejidad de la  
614 investigación, son fundamentales para identificar las cuestiones éticas en juego y los problemas,  
615 cargas y beneficios de realizar el ECA en ese entorno. Es más probable que se reclute a un  
616 número suficiente de participantes para el ensayo si los ECA son de interés y accesibles. La buena  
617 implicación y educación de los ciudadanos y los pacientes en las comunidades de interés facilitan  
618 un reclutamiento satisfactorio y la posterior adopción de los resultados.

##### 619 **Uso de los recursos existentes**

620 *Mensaje clave:* los ECA deberán adaptarse para que sean factibles dada la infraestructura  
621 disponible en los entornos pertinentes. Esto incluye hacer un uso óptimo de los recursos e  
622 instalaciones ya existentes, incluido el uso de cualquier experiencia profesional, competencia,  
623 estándar profesional y mecanismo de supervisión de la calidad asociados a la atención sanitaria  
624 habitual. Si bien todas las personas que participan en la realización de un ECA deberán estar  
625 cualificadas, ya sea con educación, formación o experiencia, para desempeñar sus respectivos  
626 cometidos, se deberá tener en cuenta que hay muchos aspectos de la realización de un ensayo  
627 clínico que están en consonancia con la atención sanitaria habitual y, por lo tanto, no deberán  
628 requerir formación, procedimientos o comprobaciones adicionales.

629 *Por qué es esto importante:* los ECA no deberán desperdiciar el tiempo del personal y los  
630 participantes, el uso de suministros médicos intervencionistas o de otro tipo, ni energía o recursos  
631 ambientales. Cuando existan ventajas y medidas preventivas en los sistemas de atención sanitaria  
632 habitual, estas no deberán duplicarse ni modificarse sin una justificación detenida. Cuanto más se  
633 acerquen los procesos del ensayo a la atención sanitaria habitual (para los participantes y el  
634 personal), mayor será la probabilidad de que se ejecuten de manera eficiente y eficaz, y de que se  
635 cometan menos errores, lo que se traduce en una mayor calidad.  
636

#### 637 **5. Los buenos ECA gestionan la calidad de manera eficaz y eficiente**

638 La realización de un ensayo de alta calidad requiere una toma de decisiones competente y una  
639 ejecución coordinada. Una buena gobernanza y una buena gestión de la calidad de los ensayos  
640 pueden contribuir a lograr estas características.

641 **Asesoramiento y toma de decisiones competentes**

642 *Mensaje clave:* los ECA deberán estar sujetos a un escrutinio suficiente para respaldar la  
643 realización de un estudio informativo, ético y eficiente, y para evitar, corregir o mitigar los  
644 problemas.

645 *Por qué es esto importante:* la gobernanza eficaz y eficiente (por ejemplo, por medio de un comité  
646 directivo del ensayo) ayuda a mantener la integridad científica y ética de un ensayo y asesora sobre  
647 los procedimientos adecuados. Deberá estar estructurado de manera que permita una respuesta  
648 eficaz a los problemas que puedan surgir, especialmente cuando participen varias organizaciones,  
649 y permita una aplicación lo suficientemente uniforme en todo el ensayo.

650 La pertenencia a las estructuras de gobernanza del ensayo deberá reflejar la experiencia necesaria  
651 para examinar los cometidos, las responsabilidades y los riesgos principales, y debe basarse en los  
652 distintos puntos fuertes y competencias de las partes implicadas. La necesidad de que un miembro  
653 o un componente de la estructura de gobernanza tenga independencia del patrocinio y la gestión  
654 del ensayo deberá determinarse evaluando el riesgo de que la relación pueda influir (o se perciba  
655 que pueda influir) de manera importante en la valoración y el asesoramiento.

656 Los enfoques de gobernanza deberán tener en cuenta el coste de oportunidad de las actividades  
657 asociadas considerando en qué medida pueden impedir que los participantes y los ciudadanos se  
658 beneficien de una intervención eficaz o prolongar el tiempo durante el cual se utiliza una  
659 intervención ineficaz o perjudicial. Se deberán evitar las actividades de gobernanza prolongadas o  
660 excesivas que aumenten los costes innecesarios, frenen los diseños de ensayos de tamaño o  
661 duración suficientes, o disuadan a los médicos y participantes de formar parte.

662 **Protección de la integridad del ensayo**

663 Deberá protegerse la integridad de los resultados del ensayo garantizando que el acceso  
664 prematuro a información sin ocultación sobre los resultados que vayan surgiendo no afecte a las  
665 decisiones sobre el diseño, la ejecución y el análisis del ensayo.

666 **Planificación para que todo salga bien y énfasis en los problemas que importan**

667 *Mensaje clave:* la calidad deberá incorporarse de manera prospectiva en el diseño y la ejecución de  
668 los ECA, en lugar de depender de intentar detectar problemas de manera retrospectiva después de  
669 que hayan ocurrido (cuando a menudo no se pueden rectificar). Los ECA deberán describirse en un  
670 protocolo bien redactado, conciso y factible desde el punto de vista operativo, que esté adaptado  
671 para que sea factible de acuerdo con la infraestructura disponible en los entornos de interés.

672 *Por qué es esto importante:* en lugar de intentar evitar todos los posibles problemas, el objetivo  
673 debería ser identificar los problemas clave que tendrían repercusiones importantes en el bienestar y  
674 la seguridad de los participantes, o en la toma de decisiones basadas en los resultados del ensayo.  
675 De esta manera, los esfuerzos pueden centrarse en reducir, mitigar y monitorizar estos problemas.  
676 Dicha evaluación deberá tener en cuenta el contexto del ECA y lo que aporta o es especial en  
677 comparación con la atención habitual. En términos generales, estas consideraciones se clasifican  
678 en cuatro grupos:

- 679 • *factores asociados a la intervención* (p. ej., acontecimientos adversos establecidos y posibles,  
680 comorbilidades o medicamentos concomitantes que puedan afectar a la seguridad, requisitos  
681 especiales para administrar la intervención)

- 682 • *factores asociados a las evaluaciones necesarias para responder al objetivo del estudio que no*  
683 *cabría esperar en la atención sanitaria habitual* (p. ej., investigaciones invasivas adicionales)  
684 • *implicaciones de los recursos* (p. ej., necesidad de análisis clínicos o de pruebas especializadas  
685 de diagnóstico por la imagen, procedimientos nuevos que requieran capacitación adicional)  
686 • *implicaciones éticas y relativas a la privacidad* (p. ej., acceso a historias clínicas e intercambio  
687 de información médica con empresas farmacéuticas, investigadores u organismos de registro  
688 sanitario)

689 Este proceso de evaluación se puede utilizar para orientar el desarrollo de enfoques de mitigación  
690 de errores, como procedimientos normalizados de trabajo, formación y seguimiento del ensayo. Se  
691 deberá dar prioridad a los procesos del ensayo que añadan valor científico o ético al ECA y se  
692 deberán evitar aquellos que no lo hagan, o aquellos cuya complejidad adicional supere el beneficio.

### 693 **Seguimiento, auditoría e inspección de la calidad del estudio**

694 *Mensaje clave:* las características y la frecuencia de las actividades de seguimiento, auditoría e  
695 inspección de los ensayos deben ser conmensuradas con los riesgos identificados que  
696 comprometan la calidad del estudio.

697 *Por qué es esto importante:* las actividades de seguimiento, auditoría e inspección en ensayos de  
698 calidad identifican los problemas importantes (desviaciones importantes del protocolo o problemas  
699 imprevistos que puedan mermar la fiabilidad de los resultados o la protección de los derechos y el  
700 bienestar de los participantes), y brindan una oportunidad para mejorar aún más la calidad (p. ej.,  
701 mediante modificaciones en el protocolo y los procedimientos, personal de capacitación y  
702 orientación, o información para los participantes). Un exceso de actividades de seguimiento,  
703 auditoría e inspección, así como no centrarse en detalles que afecten de manera importante a la  
704 calidad del ensayo, desperdicia recursos, genera distracciones y desmotiva al personal.

705 El seguimiento racional se centra en los problemas que marcan una diferencia importante para los  
706 participantes del ensayo y la fiabilidad de los resultados (p. ej., reclutamiento de participantes para  
707 el ensayo, adherencia a la intervención asignada, ocultación y finalización del seguimiento). Notifica  
708 las acciones correctoras, apoya al personal y permite mejorar. Es importante no confundir más  
709 documentación con una mejor calidad. Algunos enfoques, a modo de ejemplo, que se pueden  
710 utilizar son la revisión central (incluido el análisis estadístico) de los datos del ensayo y los  
711 parámetros de rendimiento para evaluar el desempeño del personal y de los centros, apoyo y  
712 capacitación presenciales o a distancia para el personal del ensayo (por ejemplo, mediante la  
713 observación de las visitas del estudio, con el consentimiento de los participantes), y visitas a los  
714 centros e instalaciones donde se realizan los ensayos clínicos.

715 Las exigencias de registro, auditoría o inspección deben ser conmensuradas con los objetivos y las  
716 características científicas y éticas de un ECA. Deben tener en cuenta el coste de oportunidad y  
717 evitar requisitos irrelevantes o excesivos que pudieran desalentar la realización de buenos ECA, o  
718 la participación en estos, que se hayan diseñado para abordar cuestiones importantes.

719

## 720 **Conclusión**

721 Los ECA desempeñan un papel esencial en la generación de la evidencia necesaria para  
722 fundamentar el desarrollo y la implantación de intervenciones para mejorar la salud. Al fomentar las

723 ventajas únicas de la aleatorización, estas orientaciones fomentan una metodología que, cuando se  
724 aplica de manera eficaz, responden a las preguntas de manera fiable.

725 La inversión y la adhesión a los principios de esta directriz reforzarán la calidad científica y ética de  
726 todos los ECA. Estas directrices tienen en cuenta que la aplicación de estos principios será distinta  
727 en distintos ensayos. Sin embargo, los objetivos esenciales siguen siendo los mismos y en un  
728 ensayo de calidad se aplicarán todos los principios de manera sensata. Al respaldar los mensajes  
729 clave con explicaciones sobre su importancia, la directriz puede ser un recurso tanto para impulsar  
730 como para justificar la aplicación personalizada de los principios en un ensayo o entorno concretos.

731 Es importante tener en cuenta y poner en tela de juicio las barreras a la aplicación de los principios  
732 de esta directriz. Los ensayos clínicos necesitan sistemas robustos y funciones administrativas para  
733 lograr resultados satisfactorios, pero estos mismos sistemas y funciones administrativas podrían no  
734 facilitar (o incluso disuadir) la consecución de los principios de los buenos ECA, en detrimento de la  
735 salud pública y el bienestar de las personas.

736 Si la directriz ayuda a la comunidad de ensayos clínicos a desarrollar, financiar, dirigir, regular y  
737 utilizar ensayos de calidad, así como participar en ellos, de forma más eficaz, habrá logrado sus  
738 objetivos. No obstante, los autores agradecen las recomendaciones sobre modificaciones o  
739 perfeccionamientos a raíz del uso.

740 Envíe sus comentarios a [contact@goodtrials.org](mailto:contact@goodtrials.org) para que se tengan en cuenta en actividades  
741 futuras de Good Clinical Trials Collaborative.

742 **Desarrollo de directrices**743 **Good Clinical Trials Collaborative Secretariat**

- 744 • Martin Landray | Senior Lead
- 745 • Nick Medhurst | Team Lead
- 746 • Charlie Rowley | Project Manager
- 747 • Nana Shimosako | Project Manager
- 748 • Alice Barney | Coordinator
- 749 • Aisha Mazhar | Officer
- 750 • Isabel Smith | Officer

751

752 nuestro especial agradecimiento a

- 753 • Christina Reith | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford

754

755 **Good Clinical Trials Collaborative Steering Group**

- 756 • Rob Califf | formerly Verily Life Sciences and Google Health
- 757 • Mimi Darko | Food And Drugs Authority, Ghana
- 758 • Jim Elliott | UK Health Research Authority
- 759 • Jeremy Farrar | Wellcome Trust
- 760 • Ian Hudson | Bill & Melinda Gates Foundation
- 761 • Dorcas Kamuya | KEMRI-Wellcome Trust Research Programme
- 762 • Kathryn Maitland | KEMRI-Wellcome Trust Research Programme
- 763 • Vasee Moorthy | World Health Organization
- 764 • Amrit Ray | Biohaven Pharmaceuticals
- 765 • Nancy Roach | Fight Colorectal Cancer
- 766 • Soumya Swaminathan | World Health Organization
- 767 • Fergus Sweeney (Observer) | European Medicines Agency
- 768 • Janet Woodcock (Observer) | U.S. Food & Drug Administration

769

770 **Reconocimientos**

771 La labor de Good Clinical Trials Collaborative ha sido posible gracias a las generosas donaciones  
772 de la Fundación Bill & Melinda Gates y la Wellcome Trust.

773 Al reconocer las contribuciones de las personas que se nombran a continuación, no pretendemos  
774 que aprueben la directriz, sino tan solo expresar nuestro agradecimiento por haber aportado  
775 voluntariamente su experiencia y tiempo.

776

- 777 • John H. Alexander | Duke Clinical Research Institute, Duke University
- 778 • Susana Almeida | Medicines for Europe
- 779 • Frank E. Baiden | Department of Clinical Research, London School of Hygiene and Tropical  
780 Medicine
- 781 • Sunita Sheel Bandewar | Vidhayak Trust; Health, Ethics and Law Institute of FMES
- 782 • Trishna Bharadia | Independent Patient Advocate
- 783 • Barbara E. Bierer | Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
- 784 • Anders Bjartell | Skåne University Hospital and Lund University
- 785 • Gillian Booth | University of Leeds
- 786 • Devi Leena Bose | International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)
- 787 • Louise Bowman | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 788 • Marc Buyse | International Drug Development Institute (IDDI), Louvain-la-Neuve, Belgium

- 789 • Marina Cardozo Vasco, PhD | Flutter Innovation
- 790 • Nichapa Choengsamor | DSIL Global
- 791 • Adam Cohen | Leiden University Medical Centre
- 792 • Sarah Collen | European Association of Urology
- 793 • Rory Collins | Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit (CTSU), University of  
794 Oxford
- 795 • Sabrina Comic-Savic | Trialspark
- 796 • Janet Darbyshire | University College London
- 797 • PJ Devereaux | McMaster University
- 798 • Martin Dreyling | LMU University Hospital, Department of Medicine III
- 799 • John Eikelboom | David Braley Cardiac Vascular and Stroke Research Institute, Hamilton Health  
800 Sciences, McMaster University
- 801 • M. Khair ElZarrad (Observer) | CDER - U.S. Food & Drug Administration
- 802 • Ezekiel J. Emanuel | Department of Medical Ethics and Health Policy, Perelman School of  
803 Medicine, University of Pennsylvania
- 804 • Jonathan Emberson | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 805 • Marcela Fajardo-Moser | ERA-EDTA
- 806 • Andrew J. Farmer | NIHR Health Technology Assessment Programme
- 807 • Barbara Farrell | UK Trial Managers' Network
- 808 • Dean A. Fergusson | Ottawa Hospital Research institute
- 809 • Morenike Oluwatoyin Folayan | Faculty of Health Science, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife,  
810 Nigeria
- 811 • Alan G Fraser | Cardiff University
- 812 • Janet Frost | Independent Adviser
- 813 • Christian Gisselbrecht | European Hematology Association
- 814 • Jennifer Harris | Association of the British Pharmaceutical Industry
- 815 • Richard Haynes | MRC Population Health Research Unit and Clinical Trial Service Unit, Nuffield  
816 Department of Population Health, University of Oxford
- 817 • Chris Hayward | Peninsula Clinical Trials Unit, University of Plymouth
- 818 • J.M. den Heijer | Centre for Human Drug Research, Leiden
- 819 • Kaustubh Joag | Centre for Mental Health Law & Policy, ILS, Pune
- 820 • Pichet Kamolrungsantisuk | Medical Research Network for Social, Medical Research Foundation  
821 Thailand
- 822 • Evelyne Kestelyn | Oxford University Clinical Research Unit (OUCRU)
- 823 • Patricia Kingori | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 824 • Carol Knott | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 825 • Denis Lacombe | European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- 826 • Trudie Lang | The Global Health Network, University of Oxford
- 827 • Roger J. Lewis | Berry Consultants, LLC, Austin, Texas
- 828 • Anne S Lindblad | formerly The Emmes Company LLC
- 829 • Amalee McCoy | Independent
- 830 • Maisie McKenzie | Patient and Public Involvement and Engagement Adviser
- 831 • Georgina McMasters | Independent Lay Adviser
- 832 • Ann Meeker-O'Connell | formerly Vertex Pharmaceuticals
- 833 • Usha Menon | MRC Clinical Trials Unit, Institute of Clinical Trials & Methodology, University  
834 College London
- 835 • Janet Messer | Health Research Authority
- 836 • Hamid Moradi | Associate Clinical Professor
- 837 • Neetha Shagan Morar | HIV Prevention Research Unit, South African Medical Research Council  
838 (HPRU, SAMRC)
- 839 • Briggs W. Morrison | Independent
- 840 • Henry Mwandumba | Malawi Liverpool Wellcome Clinical Research Programme
- 841 • Della Ogunleye | Independent Lay Adviser
- 842 • Martin O'Kane | MHRA
- 843 • Deepa Pandit | Centre for Mental Health Law and Policy, Indian Law Society, Pune

- 844 • Michael Parker | Ethox Centre, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 845 • Nicola Perrin | Independent
- 846 • Nittaya Phanuphak | Institute of HIV Research and Innovation (IHRI)
- 847 • Sheuli Porkess | Actaros
- 848 • Ian Roberts | LSHTM
- 849 • John Roberts | Independent Lay Adviser
- 850 • Sara Román Galdrán | European Hematology Association
- 851 • Michel Satya Naslavsky | Human Genome and Stem Cell Research Center, Biosciences
- 852 • Institute, University of São Paulo
- 853 • Daniel I. Sessler | Michael Cudahy Professor & Chair, Department of Outcomes Research,
- 854 • Cleveland Clinic
- 855 • Rachit Shah | Quicksand Design Studio Pvt. Ltd
- 856 • Joseph Skhosana | Independent
- 857 • Natalie Staplin | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 858 • Kannan Subramaniam Viatrix
- 859 • Jeremy Sugarman | Harvey M. Meyerhoff Professor of Bioethics and Medicine, Berman Institute
- 860 • of Bioethics and School of Medicine, Johns Hopkins University
- 861 • Matthew R Sydes | MRC Clinical Trials Unit at UCL, Institute of Clinical Trials and Methodology
- 862 • & BHF Data Science Centre with HDR UK
- 863 • Wojciech Szczeklik | Jagiellonian University Medical College, Krakow
- 864 • Pamela Tenaerts | Medable (formerly Clinical Trials Transformation Initiative)
- 865 • Shaun Treweek | Health Services Research Unit, University of Aberdeen
- 866 • Catherine Wandie | Matchboxology
- 867 • Christoph Wanner | European Renal Association-European Dialysis and Transplantation
- 868 • Association
- 869 • Tanyaporn Wansom | Independent
- 870 • Nicholas J White | Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical
- 871 • Medicine, Mahidol University, Bangkok
- 872 • Scott Williams | Independent
- 873 • Janet Wittes | WCG Statistics Collaborative