

# Orientación sobre mejores prácticas para los ensayos clínicos

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud

Región de las Américas



# Orientación sobre mejores prácticas para los ensayos clínicos

Washington, D.C., 2025

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
Región de las Américas

Versión oficial en español adaptada de la obra original en inglés; Guidance for best practices for clinical trials.  
© Organización Mundial de la Salud, 2024; ISBN 978-92-4-009771-1 (versión electrónica)

Orientación sobre mejores prácticas para los ensayos clínicos

ISBN: 978-92-75-32973-3 (PDF)

ISBN: 978-92-75-12973-9 (versión impresa)

© Organización Panamericana de la Salud, 2025

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons ([CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

**Adaptaciones:** si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

**Traducciones:** si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

**Cita propuesta:** Organización Panamericana de la Salud. Orientación sobre mejores prácticas para los ensayos clínicos. Washington, D.C.: OPS; 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275329733>.

**Datos de catalogación:** pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

**Ventas, derechos y licencias:** para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a [sales@paho.org](mailto:sales@paho.org). Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase [www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias](http://www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias).

**Materiales de terceros:** si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

**Notas de descargo generales:** las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

# Índice

<b>Prefacio</b> .....	<b>iv</b>
<b>Agradecimientos</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abreviaciones</b> .....	<b>viii</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>1</b>
1.1 Investigación clínica: importancia y tipos .....	2
1.2 Determinación de los efectos de un tratamiento: estudios observacionales frente a ensayos clínicos .....	3
1.3 El entorno de los ensayos clínicos: un panorama en evolución .....	4
1.4 Desafíos persistentes que obstaculizan los ensayos clínicos .....	6
1.5 Pasos necesarios para mejorar la generación de evidencia .....	9
<b>2. Consideraciones científicas y éticas clave para los ensayos clínicos</b> .....	<b>13</b>
2.1 Los buenos ensayos clínicos están diseñados para generar respuestas científicamente sólidas a las preguntas pertinentes .....	14
2.2 Los buenos ensayos clínicos respetan los derechos y el bienestar de los participantes .....	23
2.3 Los buenos ensayos clínicos son colaborativos y transparentes .....	26
2.4 Los buenos ensayos clínicos están diseñados para ser viables en su contexto .....	28
2.5 Los buenos ensayos clínicos gestionan la calidad de manera eficaz y eficiente .....	29
<b>3. Orientación para fortalecer el ecosistema de ensayos clínicos</b> .....	<b>33</b>
3.1 Pilares del ecosistema de los ensayos clínicos .....	34
3.2 Aspectos transversales del ecosistema de ensayos clínicos .....	45
<b>4. Conclusión</b> .....	<b>49</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>51</b>
Anexo 1. Disposiciones para el financiamiento y la aprobación rápida de los ensayos aleatorizados para generar buena evidencia en situaciones de emergencia .....	52
Anexo 2. Recomendaciones para los Estados Miembros, los financiadores de la investigación y los investigadores .....	55
<b>Referencias</b> .....	<b>65</b>

# Prefacio

Una de las funciones básicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es apoyar el fortalecimiento de las capacidades nacionales en el sector de la salud. La OMS considera que el fortalecimiento de los ecosistemas de investigación y desarrollo dirigidos por el propio país para promover las ciencias de la salud y facilitar un acceso más rápido y equitativo a intervenciones de salud seguras y eficaces es de suma importancia para la salud de la población y el bienestar económico de cada país. Los ensayos clínicos son un componente esencial de un ecosistema sólido de investigación y desarrollo impulsado por los propios países.

La burocracia innecesaria, los procesos de aprobación descoordinados y la falta de un entorno propicio son obstáculos en algunos países que, en consecuencia, desaceleran e impiden el acceso equitativo de las personas a la innovación en materia de salud que podría salvar vidas y transformarlas. En el 2022, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA75.8, *Fortalecimiento de los ensayos clínicos para proporcionar evidencias de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y coordinación de las investigaciones*, en la que se instaba a la OMS a elaborar la presente orientación. A lo largo de esta orientación, un aspecto importante es abordar las prioridades de salud pública mediante la investigación clínica y de salud pública, en particular las necesidades de salud de los países en desarrollo de manera equitativa. Cabe destacar que mejorar la capacidad para los ensayos clínicos resulta fundamental para todos los países. Es posible lograr muchos avances en términos de eficiencia, tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos medianos y bajos. Por lo tanto, las reformas necesarias pueden tener un gran impacto en todo el mundo.

En el presente documento de orientación se formulan varias recomendaciones. En primer lugar, la participación de los pacientes, los participantes y la comunidad ocupa un lugar central en las fases de planificación y realización de los ensayos, de manera de garantizar que la investigación satisfaga las necesidades del público y mantenga la confianza. En segundo lugar, se proponen algunas recomendaciones nuevas e importantes sobre reformas que permitan realizar ensayos con grupos poblacionales subrepresentados, como la población infantil, las embarazadas y las personas mayores. En tercer lugar, en la orientación se establece cómo se puede centrar el diseño y la supervisión de los ensayos en las consideraciones científicas y éticas fundamentales que determinan si los ensayos son éticos, eficientes e informativos. En el documento se aboga por aplicar enfoques proporcionales y en función del riesgo, de manera que se dejen de lado la supervisión o auditoría iguales para todos los casos y se ajusten al grado de riesgo.

Por primera vez en las orientaciones de la OMS, se formulan recomendaciones que pueden ayudar de modo práctico a las autoridades nacionales de salud, las autoridades regulatorias, los financiadores y otras partes interesadas a facilitar los ensayos clínicos y la investigación de la mejor manera para permitir la generación de evidencia sobre las intervenciones de salud. La única manera de financiar esta transformación es con apoyo y recursos sostenidos a nivel nacional. Muchos países no han cumplido las recomendaciones formuladas hace ya tiempo, también mencionadas en resoluciones anteriores de la Asamblea Mundial de la Salud, sobre destinar un mínimo del 2% del presupuesto en materia de salud a la ciencia, la investigación y el desarrollo, y el 5% de la asistencia para el desarrollo relacionado con la salud a la investigación, y en otros países se necesitan recursos para reformas en lugar de prestar apoyo a procesos descoordinados.

Los países que opten por priorizar y dotar de recursos a un ecosistema de investigación clínica reformado, que permita el trabajo de sus investigadores clínicos con aportes del sector público, el sector privado y las comunidades locales, obtendrán importantes beneficios, entre los cuales cabe destacar los siguientes:

- mayor confianza entre el público y la comunidad que realiza investigación en materia de salud;
- mejor evidencia obtenida localmente para los profesionales clínicos y la toma de decisiones de salud pública;
- mejores resultados de salud y un acceso más rápido y equitativo a la innovación y a productos médicos que se adapten a las necesidades de cada paciente, con el consiguiente progreso hacia el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible relacionados con la salud;
- resiliencia y seguridad nacionales, incluido un ecosistema de ensayos clínicos más sólido, que garantice una respuesta más rápida frente a las crisis de salud;
- población más saludable y economías más productivas;
- beneficios económicos de un ecosistema de ciencia e innovación pujante, que ofrezca oportunidades de empleo y se traduzca en nuevas empresas pequeñas y medianas, de la mano de la inversión del sector privado.

En coordinación y colaboración con sus asociados, la OMS se compromete a brindar apoyo a los países que deseen aplicar esta orientación para reformar, mejorar y simplificar sus procesos de supervisión y aprobación y, por consiguiente, fortalecer su sistema de investigación clínica.

**Jeremy Farrar**

Director Científico

Organización Mundial de la Salud

# Agradecimientos

La Secretaría de la OMS agradece a todos los Estados Miembros su orientación y dirección, y aprecia las valiosas aportaciones de muchas personas y asociados a lo largo de la elaboración del presente documento. La Secretaría realizó consultas con las partes interesadas sobre los documentos de orientación más pertinentes ya publicados en materia de mejores prácticas con respecto a los ensayos clínicos. Se agradece la autorización del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por su sigla en inglés) (1) y de la iniciativa Good Clinical Trials Collaborative (GCTC) (2) para incorporar o adaptar sus documentos de orientación.

La elaboración del documento de orientación por la Secretaría de la OMS estuvo bajo la supervisión de Jeremy Farrar, Director Científico, y John Reeder, Director del Departamento de Investigación para la Salud, de la División Científica. Vasee Moorthy, Asesor Principal del Departamento de Investigación para la Salud, encabezó el proceso general de elaboración, con el inestimable apoyo de Wei Zhang, funcionaria técnica del propio departamento.

El Grupo Técnico Asesor (GTA) para la Elaboración de Mejores Prácticas para los Ensayos Clínicos se constituyó mediante una convocatoria pública para recibir nominaciones. Los miembros del GTA son Akbar Fotouhi (Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, República Islámica de Irán), Evelyn Gitau (Centro Africano de Investigaciones sobre Población y Salud, Etiopía), Herman Goossens (Universidad de Amberes, Bélgica), Marian Knight (Universidad de Oxford, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte), Roli Mathur (Consejo Indio de Investigaciones Médicas, India), Ann Meeker-O'Connell (experta independiente, Estados Unidos de América), Sharon Nachman (Hospital Infantil Stony Brook, Estados Unidos de América), John Norrie (Universidad de Edimburgo, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte), Thomas Nyirenda (Alianza de Países Europeos y en Desarrollo para los Ensayos Clínicos [EDCTP], Sudáfrica), CS Pramesh (Centro Conmemorativo Tata, India), Fiona Russell (Universidad de Melbourne, Australia), Sofía P. Salas (Universidad del Desarrollo, Chile), Karla Soares-Weiser (Cochrane, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte), Fergus Sweeney (experta independiente, Irlanda), Huixia Yang (Primer Hospital Universitario de Pekín, China) y Nonhlanhla Yende-Zuma (Centro para el Programa de Investigación sobre el Sida, Sudáfrica). Los integrantes del GTA brindaron asesoramiento técnico esencial en todo momento. También se recibió asesoramiento de parte de An-Wen Chan, presidente del grupo asesor de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP, por su sigla en inglés).

La OMS reconoce la importante contribución de Christina Reith, profesora asociada del Departamento de Salud de la Población de Nuffield, Universidad de Oxford (Reino Unido), por su amplio apoyo técnico durante las etapas de redacción y consolidación del proyecto, el cual fue fundamental en la elaboración del documento. La OMS también reconoce los invaluable aportes técnicos y la revisión crítica de los colegas de las oficinas regionales y la sede, incluidas la Oficina Regional de la OMS para África (Joseph Chukwudi Okeibunor); la Oficina Regional de la OMS para las Américas (Luis Gabriel Cuervo Amore, Ludovic Reveiz, Carla Saenz); la Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental (Arshad Altaf y Arash Rashidian); la Oficina Regional de la OMS para Europa (Marge Reinap); la Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental (Manju Rani); la Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental (Mengji Chen y Kidong Park); el Programa de Emergencias Sanitarias de la OMS (Janet Díaz, Nina Gobat, Ana María Henao Restrepo, Jamie Rylance y Steven Mcgloughlin); Salud Digital e Innovación (Alain Labrique); Género, Derechos y Equidad-Diversidad, Equidad e Inclusión (GRE-DEI) (Shirin Heidari); los programas mundiales contra la infección por el VIH, la hepatitis y las ITS (Nathan Ford); el Programa Mundial sobre Malaria (Lindsey Wu); el Programa Mundial sobre Tuberculosis (Francesca Conradie, Fuad Mirzayey, Samuel Schumacher y Matteo Zignol); los sistemas de inteligencia y vigilancia de emergencias de salud (Chikwe Ihekweazu); Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos (Joachim Maria Hombach);

Salud de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y el Adolescente, y Envejecimiento (Nigel Rollins); Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas (Rodrigo Cataldi); Garantía de la Calidad de Normas y Criterios (Lisa Askie); Regulación y Precalificación (Samvel Azatyan, Marion Laumonier, Hiiti Sillo y Marie Valentin); Investigación para la Salud (Ghassan Karam, Tanja Kuchenmueller, Katherine Littler, Martina Penazzato, Andreas Reis y Anna Laura Ross); Salud Sexual y Reproductiva e Investigaciones Conexas (Avni Amin, Mercedes Bonet Semenas y Mariana Widmer); Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) (Garry Aslanyan, Anna Thorson y Mahnaz Vahedi).

La OMS agradece a la iniciativa GCTC y al CIOMS su estrecha colaboración durante la redacción del presente documento, así como al centro colaborador de la OMS para el intercambio de información sobre investigación, el aprendizaje electrónico y el fortalecimiento de capacidades, con sede en el Centro de Medicina Tropical y Salud Mundial del Departamento de Medicina Clínica de Nuffield de la Universidad de Oxford (Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte), por su apoyo técnico en la realización de la encuesta mundial en línea a las partes interesadas sobre los obstáculos y las medidas prioritarias para fortalecer los ecosistemas de ensayos clínicos como parte de la elaboración del documento de orientación. Asimismo, se agradece a los muchos cientos de participantes que aportaron sus valiosos conocimientos y experiencia mediante la consulta pública en línea y las consultas regionales y mundiales presenciales a lo largo del 2023 y principios del 2024. Aunque no es posible mencionar a todos aquí, este documento de orientación no habría sido posible sin su apoyo y sus conocimientos técnicos. Se recibieron aportes de importantes financiadores de la investigación, autoridades nacionales en los ámbitos de la salud y la ética, y autoridades regulatorias nacionales, así como organizaciones de la sociedad civil y no gubernamentales.

La elaboración de esta orientación fue posible gracias al financiamiento del programa EDCTP2, apoyado por la Unión Europea (número de subvención CSA2023WHO-3454-WHORCT), y el financiamiento del Instituto Nacional para la Investigación sobre Salud y Atención (NIHR, por su sigla en inglés) del Reino Unido, financiado a su vez por el Departamento de Salud y Asistencia Social. La cartera de investigación sobre salud mundial del NIHR apoya la investigación aplicada en salud de alta calidad que beneficie de manera directa y primordial a las personas de países de ingresos bajos y medianos, utilizando el financiamiento para el desarrollo internacional del Gobierno del Reino Unido, a fin de apoyar la investigación en materia de salud mundial. Las opiniones expresadas en esta publicación no son necesariamente las del programa EDCTP, el NIHR ni el Departamento de Salud y Asistencia Social del Reino Unido.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) publica la traducción al español y adaptación de esta orientación. La revisión estuvo a cargo de la Unidad de Ciencia y Conocimiento para el Impacto del Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud de la OPS y fue realizada por Sarah Carracedo y Carla Saenz, con el liderazgo de Ludovic Reveiz y la contribución de Patricia Saidón, de la Unidad de Calidad y Regulación de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias del Departamento de Innovación, Acceso a Medicamentos y Tecnologías Sanitarias de la OPS, y Sergio Surugi de Siqueira, miembro externo del Comité de Revisión Ética de la OPS (PAHOERC, por su sigla en inglés).

# Abreviaciones

<b>AMM</b>	Asociación Médica Mundial
<b>AVAREF</b>	Foro Africano de Reglamentación de Vacunas (por su sigla en inglés)
<b>CDC</b>	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (por su sigla en inglés)
<b>CEI</b>	comité de ética de la investigación
<b>CIOMS</b>	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (por su sigla en inglés)
<b>COVID-19</b>	enfermedad por el coronavirus del 2019
<b>ECA</b>	ensayo clínico aleatorizado
<b>EDCTP</b>	Alianza de Países Europeos y en Desarrollo para los Ensayos Clínicos (por su sigla en inglés)
<b>EVIPNet</b>	Red de la OMS para las políticas basadas en la evidencia
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (por su sigla en inglés)
<b>GCTC</b>	Good Clinical Trials Collaborative [iniciativa de colaboración para buenos ensayos clínicos]
<b>GRADE</b>	clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones
<b>ICH</b>	Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (por su sigla en inglés)
<b>ICTRP</b>	Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (por su sigla en inglés)
<b>NITAG</b>	grupo técnico asesor nacional sobre inmunización (por su sigla en inglés)
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PRISMA</b>	elementos de información preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (por su sigla en inglés)
<b>PROBE</b>	diseño prospectivo aleatorizado abierto con criterios de valoración enmascarados (por su sigla en inglés)
<b>sida</b>	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>TDR</b>	Programa Especial UNICEF/ PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (por su sigla en inglés)
<b>UKCDR</b>	organización del Reino Unido de colaboración sobre investigación para el desarrollo (por su sigla en inglés)
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana

# Resumen

## Objetivo

El presente documento responde a las solicitudes formuladas por la Asamblea Mundial de la Salud al Director General en la resolución WHA75.8 (2022) sobre el fortalecimiento de los ensayos clínicos para proporcionar evidencia de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y la coordinación de la investigación (3), a fin de determinar y proponer mejores prácticas y otras medidas para fortalecer el ecosistema mundial de ensayos clínicos, examinar la orientación existente y elaborar nueva orientación sobre las mejores prácticas para los ensayos clínicos según sea necesario. En el presente documento de orientación se actualiza y se adapta la labor anterior de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la capacidad de investigación (4) en el contexto de ensayos clínicos bien diseñados y ejecutados, enmarcada en la resolución WHA75.8 (2022). Su finalidad es mejorar la eficiencia de la investigación clínica, reducir al mínimo el desperdicio en el ámbito de la investigación y proporcionar orientación sobre ensayos clínicos sostenidos que sean funcionales y estén activos siempre para las enfermedades endémicas y puedan adaptarse en períodos de emergencias o pandemias.

En la sección 1 se presenta una introducción. Se puede consultar la sección 2 para ver algunas consideraciones científicas y éticas fundamentales para los ensayos bien diseñados y ejecutados. Para conocer la orientación sobre cómo fortalecer el ecosistema de ensayos clínicos, incluida la manera de generar capacidades y de abordar las ineficiencias, se puede consultar la sección 3. Las recomendaciones a los Estados Miembros, los financiadores de la investigación y los investigadores se encuentran en el anexo 2.

## Alcance

La finalidad de este documento es brindar orientación a los Estados Miembros de la OMS y a todo el personal de las organizaciones no estatales cuyo trabajo se relacione de cualquier manera con ensayos clínicos, lo que incluye la planificación, realización, análisis, supervisión, interpretación y financiamiento de todos los ensayos clínicos que pretendan evaluar los efectos de cualquier intervención de salud con cualquier propósito en cualquier entorno. Dicho personal comprende también a quienes participan en la educación de otras personas con relación a los ensayos clínicos.

El ámbito de acción incluye lo siguiente:

- cualquier diseño para un ensayo clínico: se hace particular énfasis en los ensayos clínicos aleatorizados, incluidas las comparaciones entre dos o más intervenciones, ya sean enmascaradas (ciegas) o no, y ya sean paralelas, de conglomerados de casos, cruzadas, factoriales, de plataforma adaptativa, descentralizadas o de otro tipo;
- cualquier intervención de salud: esto incluye, de manera no exhaustiva, la administración de productos farmacéuticos, células y otros productos biológicos y vacunas; los procedimientos quirúrgicos o radiológicos; la utilización de medios de diagnóstico; el uso de dispositivos médicos; las medidas nutricionales; las intervenciones cognitivas, comportamentales y psicológicas; la atención de apoyo o preventiva, incluidos los cambios en el proceso de atención; las intervenciones de fisioterapia; los enfoques digitales y de salud pública; las medidas tradicionales o herbales; y los procesos de tamizaje; las intervenciones pueden ser novedosas o ya existentes pero utilizadas de una manera diferente (por

ejemplo, para nuevas indicaciones, reposicionadas u optimizadas) o para adquirir más conocimientos sobre las prácticas actuales;

- cualquier finalidad: incluye (de manera no exhaustiva) evidencia para la elaboración de directrices; recomendaciones para la práctica clínica o las estrategias de salud pública; y evaluación de tecnologías sanitarias;
- cualquier entorno: todo ámbito geográfico, económico o social y todo contexto, incluidos los ensayos clínicos basados en entornos hospitalarios, de atención primaria o comunitarios, o en los cuales la intervención se preste directamente a un participante;
- cualquier función: esto incluye investigadores y médicos; grupos de pacientes y del público (entre ellos, participantes en los ensayos); autoridades regulatorias y otras autoridades nacionales de salud; comités de ética de la investigación (CEI); financiadores de la investigación; y todos los patrocinadores de ensayos (académicos, gubernamentales, sin fines de lucro y comerciales).

A menudo habrá importantes factores contextuales o regulaciones locales, nacionales o regionales que sea crucial tener en cuenta, por lo que los organismos nacionales que trabajan con los grupos locales de pacientes y las comunidades afectadas serán los más indicados para velar por la correcta adaptación local de esta orientación y el cumplimiento de las normas científicas y éticas universales.

El objetivo del presente documento es complementar otras orientaciones a fin de apoyar la aplicación de normas éticas y científicas universales en el contexto de los ensayos clínicos, haciendo hincapié en los grupos poblacionales representados insuficientemente o subrepresentados. No constituye una norma jurídica y no reemplaza ninguna orientación existente. En particular, este documento de orientación tiene muchos conceptos y principios comunes con el documento de orientación elaborado por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH, por su sigla en inglés) (5), especialmente con la guía E8(R1) del ICH sobre consideraciones generales para los estudios clínicos (6), la guía E6(R3) del ICH sobre buenas prácticas clínicas (7) y la guía E9 del ICH sobre principios estadísticos (8) y su anexo (9). Además, tiene atributos comunes con otros dos documentos de orientación recientes que se destacaron en el proceso de consulta pública de la OMS en el 2022, a saber, el del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por su sigla en inglés) relativo a la investigación clínica en los entornos de recursos limitados (10) y el de la iniciativa Good Clinical Trials Collaborative (GCTC) (11). Tanto la orientación del CIOMS como la de la GCTC han servido como fuentes para este documento, con las necesarias adaptaciones. Otras fuentes que se destacaron en la consulta son la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) sobre la investigación médica con participantes humanos (12), la Declaración de Taipéi de la AMM sobre consideraciones éticas relativas a las bases de datos de salud y los biobancos (13) y las *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos* del CIOMS del 2016 (14).

En el caso de los ensayos clínicos diseñados para sustentar la solicitud de autorización ante las autoridades regulatorias de productos médicos, los patrocinadores de los ensayos también deben consultar las directrices del ICH, en particular las guías E8 (R1) (6) y E6 (R3) (7) y otras guías pertinentes del ICH, junto con cualquier orientación pertinente emitida por las autoridades ante las cuales tengan previsto presentar los documentos. Como ya se mencionó, el alcance de esta orientación de la OMS no se limita a los productos farmacéuticos ni a los ensayos clínicos realizados para sustentar la aprobación regulatoria.

## Enfoque aplicado en la elaboración

En marzo del 2023, bajo la orientación del Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OMS para la Elaboración de Mejores Prácticas para los Ensayos Clínicos, Vasee Moorthy y Christina Reith redactaron la versión preliminar del documento de orientación, basándose en la orientación existente del CIOMS y la GCTC. El GTA formuló comentarios sobre esta versión, tanto por escrito como durante una teleconferencia en mayo del 2023. Dichos comentarios se incorporaron en una versión revisada, que se publicó en el sitio web de la OMS para una consulta pública que tuvo lugar de julio a septiembre del 2023.

La Secretaría de la OMS difundió la consulta pública entre las oficinas regionales, los programas técnicos pertinentes de la Sede, las redes profesionales, los agentes no estatales que mantienen relaciones oficiales con la OMS y otras partes interesadas clave en el campo de la investigación clínica. Se recibieron un total de 179 respuestas de 48 países, de las cuales aproximadamente el 30% provenían de partes interesadas académicas, seguidas de organizaciones no gubernamentales y autoridades nacionales regulatorias o de salud. Además, la Secretaría de la OMS organizó una consulta con representantes del sector privado en un evento paralelo en ocasión de la 76.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud y celebró una sesión informativa para recabar comentarios de los Estados Miembros en septiembre del 2023.

En agosto del 2023, en conjunto con el centro colaborador de la OMS para el intercambio de información sobre investigación, el aprendizaje electrónico y el desarrollo de capacidades, se puso en marcha una encuesta mundial entre las partes interesadas a fin de determinar los obstáculos para la realización de ensayos clínicos y proponer medidas prioritarias. Casi 3000 participantes de todo el mundo respondieron a la encuesta. Los resultados de la encuesta mundial se examinaron más a fondo en consultas presenciales celebradas en Brasilia (Brasil), El Cairo (Egipto), Delhi (India), Kuala Lumpur (Malasia), Ginebra (Suiza) y Lusaka (Zambia), a las que asistieron unas 300 personas expertas y partes interesadas directas. Estas consultas brindaron aportes adicionales para la versión definitiva del documento de orientación sobre el fortalecimiento del ecosistema de ensayos clínicos.

Todos los comentarios recibidos se incorporaron en el documento de orientación definitivo, preparado por Vasee Moorthy y Christina Reith. En abril del 2023, se celebró una reunión del GTA a fin de examinar esta versión definitiva antes de presentarla para su aprobación ejecutiva y publicación.

Se recopilaron las declaraciones de intereses de todos los miembros del GTA de la OMS que supervisó la elaboración de la orientación; todo interés pertinente se divulga públicamente en el sitio web del GTA.



# 1. Introducción

Servicios de salud comunitarios para  
madres e hijos en Gyabankrom,  
Región Central (Ghana).

© OMS / Fanjan Combrink



# 1. Introducción

## 1.1 Investigación clínica: importancia y tipos

La investigación clínica es indispensable para resolver los desafíos en materia de salud pública. Se puede considerar que los estudios de investigación clínica abarcan cinco áreas genéricas de actividad:

- medir la magnitud y la distribución del problema de salud;
- comprender las diversas causas o los determinantes del problema, si se deben a factores biológicos, comportamentales, sociales o ambientales;
- plantear soluciones o intervenciones que ayuden a prevenir, mitigar o curar el problema;
- poner en marcha o brindar soluciones por medio de políticas y programas; y
- evaluar el impacto de dichas soluciones en la magnitud y la distribución del problema.

En términos generales, los estudios clínicos se dividen en dos grupos: sin intervención y con intervención.

Los estudios sin intervención son de naturaleza observacional (de ahí que a veces se denominen, justamente, “estudios observacionales”). En ellos, los resultados de salud suelen compararse entre las personas que recibieron o estuvieron expuestas a un determinado factor y las que no, y la asignación al tratamiento o la exposición no está predeterminada por un protocolo del estudio.

Por el contrario, los estudios clínicos con intervención (conocidos como “ensayos clínicos”) evalúan los efectos que tiene en los resultados de salud la asignación prospectiva o predeterminada de los participantes a una o varias intervenciones. Para comparar entre dos o más intervenciones, un

aspecto clave de dicha asignación prospectiva es el proceso de aleatorización, que contribuye a que se evalúen de manera fiable la eficacia e inocuidad de los tratamientos (la importancia crítica de ello se analiza en la sección 1.2 y la sección 2). Este tipo de ensayos clínicos se conocen como ensayos clínicos aleatorizados, y la intervención a la cual se asigna un participante en ocasiones se denomina “rama” o “grupo” del ensayo clínico. Los ensayos clínicos aleatorizados pueden implicar la asignación prospectiva de *personas* en forma individual a las intervenciones o la asignación prospectiva de un *grupo* de personas (por ejemplo, en una comunidad, escuela o región en particular), los cuales a veces se conocen como ensayos clínicos aleatorizados por conglomerados. Sin embargo, en algunas circunstancias, la asignación prospectiva no permite necesariamente la aleatorización, como los ensayos clínicos que se realizan en fases muy tempranas del desarrollo de una intervención o algunos ensayos oncológicos, sobre enfermedades raras o sobre medios de diagnóstico en los que se prueba una sola intervención (es decir, ensayos “de una sola rama”).

Las intervenciones en los ensayos clínicos pueden incluir, de manera no exhaustiva, la administración de productos farmacéuticos, células y otros productos biológicos y vacunas; los procedimientos quirúrgicos o radiológicos; la utilización de medios de diagnóstico; el uso de dispositivos médicos; las medidas nutricionales; las intervenciones cognitivas, comportamentales y psicológicas; la atención de apoyo o preventiva, incluidos los cambios en el proceso de atención; las intervenciones de fisioterapia; los enfoques digitales y de salud pública; las medidas tradicionales o herbales; y los procesos de tamizaje. Las intervenciones pueden ser novedosas o ya existentes pero que se utilicen de una manera diferente (por ejemplo, para nuevas indicaciones, reposicionadas u optimizadas) o para adquirir más conocimientos sobre las prácticas actuales. En los ensayos clínicos aleatorizados, las

intervenciones pueden incluir un placebo u otro tratamiento de comparación (a veces denominado “control”, “testigo” o “grupo de referencia”) y pueden no brindar ninguna intervención activa aparte de la práctica o la atención habituales.

Los ensayos clínicos pueden llevarse a cabo en cualquier nivel del sistema de salud, desde el hogar, la comunidad o el nivel de atención primaria hasta los entornos de atención especializada de segundo nivel, de tercer nivel o de cuidados intensivos.

Además de los ensayos clínicos aleatorizados convencionales de grupos paralelos, hay toda una variedad de diseños para los ensayos, como los ensayos cruzados, factoriales, adaptativos y de plataforma. Asimismo, hay una amplia gama de opciones para aplicar cualquiera de los diseños mencionados, según la naturaleza del ensayo. Estos pueden incluir ensayos descentralizados, ensayos en el punto de atención y ensayos convencionales basados en la ubicación de los investigadores o, con mayor frecuencia, combinaciones de estos elementos en un solo ensayo.

Los ensayos de plataforma, en canasta y en paraguas utilizan protocolos maestros (15-18) que permiten la evaluación simultánea de múltiples intervenciones dentro de un ensayo con la misma estructura general. Los ensayos de plataforma están diseñados para estudiar varias intervenciones en personas con una o varias enfermedades (por ejemplo, cánceres debidos a ciertos subtipos genómicos) o afecciones (por ejemplo, neumonía) relacionadas estrechamente. Pueden utilizar un grupo de control común (por ejemplo, el tratamiento A frente al tratamiento B frente a un control común) o, en una opción más eficiente, un diseño factorial que implique más de una comparación aleatorizada (por ejemplo, el tratamiento A frente al placebo A y el tratamiento B frente al placebo B), de manera que algunos participantes puedan recibir más de un tratamiento activo mientras una minoría recibe un placebo. Este tipo de ensayos son eficientes y flexibles, ya que es posible modificar el ensayo en curso conforme surgen los datos e introducir nuevas preguntas para investigación como modificaciones, en lugar de iniciar ensayos nuevos. Por ejemplo, se pueden agregar ramas para probar nuevas intervenciones una vez que se hayan abordado las preguntas iniciales,

y a la vez se pueden suspender las ramas existentes si se hace evidente que una intervención es ineficaz o perjudicial sobre la base de los algoritmos de decisión predefinidos. Estos ensayos de plataforma pueden tener una duración indefinida y se les van agregando ramas con intervenciones en diferentes momentos. En particular, la aparición de grandes ensayos adaptativos de plataforma con características pragmáticas integrados en los sistemas de salud fue fundamental para generar evidencia sobre el uso de las opciones terapéuticas para la enfermedad por el coronavirus del 2019 (COVID-19).

Cada vez más, los ensayos también utilizan enfoques simplificados “descentralizados” (19), en los que algunos aspectos se realizan en el hogar o cerca de él, o diseños en el punto de atención, en los cuales el ensayo se realiza en los entornos de práctica clínica. En estos ensayos se pueden abordar cuestiones críticas en los entornos de atención clínica, en lugar de llevarlos a cabo en entornos de investigación especializada (20).

Todos los ensayos clínicos deben ayudar a resolver incertidumbres importantes sobre los efectos de las intervenciones de salud. Según el contexto, los resultados pueden utilizarse para determinar si se procede con el desarrollo o si es necesaria una evaluación más amplia de la intervención, o bien para fundamentar la autorización regulatoria, las directrices clínicas o las políticas de salud. En cada caso, cualquier incertidumbre relativa a la pregunta específica (o preguntas específicas) que persista al final del ensayo clínico debe ser lo bastante mínima para permitir la toma de decisiones trascendentes.

## 1.2 Determinación de los efectos de un tratamiento: estudios observacionales frente a ensayos clínicos

Los estudios observacionales y los ensayos clínicos son sumamente útiles en la investigación clínica y pueden ser complementarios. Sin embargo, deben diseñarse y analizarse correctamente, y usarse en el contexto apropiado (21-24). Los estudios observacionales sólidos pueden ser sumamente útiles para determinar las asociaciones entre los factores de riesgo y las enfermedades.

Dos buenos ejemplos de ello son la relación del consumo de tabaco con el cáncer pulmonar, y de la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia con las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, su utilidad para evaluar los efectos del tratamiento es más limitada. Los estudios observacionales también son importantes para detectar los grandes efectos (ya sean adversos o beneficiosos) de una intervención sobre resultados de salud infrecuentes que normalmente no se esperaría que ocurrieran, en particular aquellos que probablemente no guarden relación con las indicaciones (o contraindicaciones) de la intervención de interés.

Una limitación importante de los estudios observacionales son sus posibles sesgos inherentes. Entre ellos destaca el sesgo de confusión, en el cual un factor se asocia con una exposición de interés (pero no es una consecuencia directa de ella) e, independientemente, influye en el riesgo del resultado de interés. Por ejemplo, la “confusión por indicación (o por contraindicación)” puede presentarse cuando se tiende a administrar un determinado tratamiento con mayor (o menor) frecuencia a las personas que presentan afecciones asociadas con un mayor o menor riesgo del resultado de interés. Este tipo de sesgo puede generar estimaciones engañosas no solo de la magnitud de los efectos del tratamiento sino también de su dirección, las cuales pueden persistir incluso después de realizar el ajuste estadístico para las diferencias observadas entre los distintos grupos de personas. De igual manera, pueden surgir sesgos debido a diferencias en la determinación o detección de un resultado. Además, la fiabilidad de cómo se recuerda la exposición al tratamiento puede diferir entre quienes muestran un determinado resultado y quienes no. Estos posibles sesgos hacen que los estudios observacionales no sean fiables para determinar los efectos de las intervenciones de salud, en especial cuando los efectos del tratamiento de interés son apenas moderados o bien inexistentes, como suele ocurrir (25).

Las consideraciones sobre el diseño y los métodos para evitar sesgos y confusiones en los estudios observacionales están fuera del alcance del presente documento. Sin embargo, dicha limitación es muy pertinente porque la mayoría de las intervenciones para las afecciones graves más comunes tienen solo efectos modestos en la salud y la enfermedad, incluso

si muestran un efecto considerable en los aspectos intermedios (por ejemplo, las pruebas fisiológicas o de laboratorio). No obstante, incluso las mejoras modestas en la salud pueden ser importantes, en particular si la intervención puede usarse ampliamente para una afección común o si pueden aplicarse múltiples intervenciones con efectos moderados combinadas, siempre que el beneficio no se vea contrarrestado sustancialmente por los efectos nocivos. Por lo tanto, es crucial que estos efectos modestos se detecten de manera fiable. Para ello hacen falta ensayos clínicos en los que se asegure un control estricto de los errores sistemáticos, como los sesgos y los factores de confusión (para lo cual, por lo general, se requieren métodos adecuados de aleatorización, cegamiento y enmascaramiento, así como un análisis estadístico apropiado) y un control estricto de los errores aleatorios (que requiere tamaños de muestra apropiados). Así pues, los ensayos clínicos aleatorizados desempeñan una función central en la generación de la evidencia necesaria para fundamentar la propuesta y ejecución de intervenciones de salud, ya que permiten determinar de manera fiable si una intervención es inocua y eficaz, al garantizar que todo sesgo o error aleatorio inherente al diseño del estudio sea mínimo con respecto al efecto esperado del tratamiento. Los resultados de tales ensayos y sus metanálisis conexos (en los que se combinan estadísticamente los datos de múltiples ensayos clínicos que abordan una pregunta de investigación similar) (21) han sido transformadores para promover la salud pública mundial.

### 1.3 El entorno de los ensayos clínicos: un panorama en evolución

El entorno de los ensayos clínicos ha evolucionado considerablemente desde que se introdujeron los conceptos relativos a los ensayos clínicos, y también se han producido cambios importantes en el entorno social, ético y regulatorio a nivel mundial. En la actualidad se reconocen más ampliamente los enormes réditos en materia social, económica y de salud que arrojan las inversiones en investigación. Los ensayos clínicos y el desarrollo de las intervenciones reciben el apoyo de la industria, de partes interesadas ajenas a la industria (como instituciones académicas), de organismos gubernamentales y de asociaciones público-privadas, a veces con el respaldo de asociados

externos en la investigación traslacional o de transferencia.

En cuanto a los principios éticos, se ha revisado la Declaración de Helsinki (12) y se han elaborado documentos de orientación, entre los que destacan las pautas éticas internacionales del CIOMS (14) que proporcionan orientación para toda la investigación con seres humanos, incluidos los ensayos clínicos.

En cuanto a las directrices regulatorias, se cuenta con las guías sobre ensayos clínicos del ICH, en particular la E8(R1) (6) y la E6(R3) (7). También hay orientación reciente de la iniciativa Good Clinical Trials Collaborative (11), y varios reguladores están elaborando documentos de orientación o vías nuevos o actualizados.

Además, ha aumentado el interés en la metodología, incluido el uso cada vez mayor de enfoques flexibles y prácticos para el diseño de los ensayos, y cada vez se reconoce más cómo los datos recopilados de manera habitual, a veces conocidos como datos del mundo real, pueden agregar valor e impulsar la eficiencia de los ensayos clínicos. Por ejemplo, la información relativa al estado de salud del paciente o a la prestación de atención de salud recopilada habitualmente de diversas fuentes (como expedientes clínicos electrónicos, datos de reclamaciones por seguros de salud, datos de registros de productos o enfermedades y datos recopilados mediante tecnologías sanitarias digitales) puede utilizarse para facilitar el reclutamiento y la determinación de los resultados en los ensayos (26-29).

Las organizaciones de pacientes y los grupos de defensa de la salud han adquirido relevancia a nivel mundial en los últimos años, al pugnar por la participación de los pacientes, la comunidad y el público en los ensayos clínicos como piedra angular en su diseño y ejecución. Sin embargo, queda mucho por hacer para garantizar que el diseño y la ejecución de los ensayos incluyan una participación adecuada de los pacientes, las comunidades y el público. La presente orientación comprende elementos sobre dicha colaboración que no solo contribuirán a garantizar que los ensayos clínicos sean pertinentes para los grupos poblacionales a los que pretenden servir, sino que también generarán

conciencia sobre el papel de la investigación clínica en la salud pública y la calidad de vida. La OMS y otros han elaborado documentos de orientación e iniciativas sobre la participación de los pacientes y las buenas prácticas participativas en los ensayos clínicos relativos a diversas intervenciones y entornos (30-38).

La manera en que se difunde y comunica la información también está evolucionando rápidamente. Esto brinda oportunidades valiosas para tener procesos más eficientes, colaborativos y transparentes en los ensayos, pero también entraña riesgos por la posibilidad cada vez mayor de que se difunda a nivel mundial información errónea o “noticias falsas” que sean perjudiciales para la salud pública. Realizar ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados, así como mantener y promover fuentes claras y válidas de información fidedigna sobre su diseño y resultados, son una defensa sólida contra la información errónea.

En aquellas áreas de la medicina donde los ensayos clínicos son comunes, como la oncología, las enfermedades cardiovasculares y algunas enfermedades infecciosas, los resultados de los pacientes han mejorado notablemente a medida que se han mejorado de manera sostenida las intervenciones y la prestación de servicios.

Si bien la presente orientación se centra en los ensayos clínicos aleatorizados en etapas posteriores, en los que se evalúan la inocuidad y la eficacia de las intervenciones, la investigación traslacional en etapas tempranas (o investigación de transferencia) es otro ámbito valioso que se ha vuelto fundamental para impulsar los resultados de salud, al actuar como un puente entre las ciencias básicas y las evaluaciones en etapas posteriores.

Al momento de concluir la presente orientación, las aplicaciones de la inteligencia artificial en el ámbito de los ensayos clínicos estaban avanzando rápidamente. Entre otras, cabe mencionar el descubrimiento de medicamentos y vacunas y el diseño de moléculas; los métodos de diagnóstico asistidos por inteligencia artificial; la modelización predictiva del resultado de los ensayos, con la finalidad de mejorar su diseño; el reclutamiento y la retención de participantes; y la digitalización.

Todo lo anterior ha modificado considerablemente el entorno de los ensayos clínicos. Sin embargo, el panorama de la investigación debe seguir evolucionando para desplegar su pleno potencial.

## 1.4 Desafíos persistentes que obstaculizan los ensayos clínicos

Es imperativo evitar los procedimientos dispendiosos y hacer más eficientes los ensayos clínicos, de modo que se puedan realizar a una escala adecuada para generar evidencia fiable a costos razonables. Esto se debe a que, a pesar de la importancia ampliamente reconocida de los ensayos clínicos, **en muchas áreas de la salud, la base de evidencia sigue siendo escasa, y no se cuenta con los resultados de suficientes ensayos clínicos bien diseñados y realizados para los procesos de toma de decisiones. Este es un problema en todo el mundo, que afecta a los países de ingresos altos, medianos y bajos.** El resultado puede ser que no se reconozcan y apliquen intervenciones eficaces e inocuas, o bien el uso persistente de intervenciones ineficaces o peligrosas. Por ejemplo, durante la pandemia de COVID-19 se administraron millones de dosis de tratamientos ineficaces. En consecuencia, se desperdician recursos, tanto en la forma de costos directos inmediatos como de costos indirectos posteriores, se pueden causar daños o sufrimiento innecesarios, y se mina la confianza en quienes idean o aplican las intervenciones de salud. La necesidad de reducir el desperdicio en el ámbito de la investigación es un problema mundial reconocido desde hace mucho tiempo y que afecta a los ensayos clínicos en toda una variedad de entornos. La urgencia de abordar este problema ha sido un importante motivo de debate. Sin embargo, la respuesta en términos de investigación ante la pandemia de COVID-19 lo puso particularmente de relieve: se registraron más de 22 000 ensayos clínicos relacionados con la COVID 19, de los cuales se cree que la gran mayoría contribuyeron poco a la base de evidencia. Una pequeña proporción de dichos ensayos clínicos (financiados con fondos públicos o no), quizá menos del 10%, estuvieron bien diseñados y ejecutados y contribuyeron de manera significativa a las recomendaciones de la OMS y otros organismos en materia de políticas. Un problema generalizado

consistió en que muchos de los ensayos clínicos no fueron aleatorizados o lo bastante grandes para responder a su pregunta de investigación.

Este desperdicio en el ámbito de los ensayos clínicos se debe a diversos factores, como los ensayos clínicos que no se realizan o no se concluyen, la falta de articulación de preguntas de investigación claras, la duplicación de investigaciones anteriores, el uso de procesos ineficientes para los ensayos, la incapacidad para generar respuestas científicamente sólidas y clínicamente pertinentes, y la falta de publicación de los resultados. El costo de oportunidad que se pierde por los ensayos mal diseñados o que no se concluyen y no se difunden es considerable, e implica la desaparición de recursos que ya no estarán disponibles para realizar y completar ensayos bien diseñados. Además, la mentalidad predominante de aversión al riesgo entorpece la innovación y la adopción de nuevas perspectivas, lo que deriva en procesos desproporcionadamente engorrosos para los ensayos y las prácticas de recopilación de datos. La falta de procedimientos eficientes y coordinados para aprobar los ensayos clínicos plantea un reto importante, caracterizado por una considerable heterogeneidad entre países y regiones en materia de procesos de aprobación ética y por parte de las autoridades regulatorias. Algunos países tienen sistemas maduros, pero que todavía pueden mostrar ineficiencias graves y adoptar demasiado los enfoques reacios al riesgo. Si los procesos de aprobación son excesivamente largos, el entusiasmo y la capacidad de inscribir a un gran número de personas de la población local pueden extinguirse. Tales retrasos llevan a una escasez de evidencia generada justo para los tipos de personas a las que esas mismas autoridades pretenden beneficiar. Muchos países tampoco cuentan con los recursos necesarios para tener una infraestructura sólida o aún no han logrado la eficiencia adecuada. La multitud de solicitudes con diversos procesos y plazos prolongados retrasa el inicio de los ensayos y puede hacer que desaparezca la motivación para realizar investigación clínica. El problema se agrava en los ensayos multirregionales o internacionales, que son importantes para lograr tanto la potencia estadística como una amplia representatividad. También es necesario abordar específicamente el uso intermitente de la infraestructura para los ensayos clínicos, a fin de evitar los períodos ociosos o inactivos,

derivados sobre todo de las investigaciones basadas en proyectos y del financiamiento intermitente para los ensayos clínicos. Este problema da lugar a ineficiencias, pérdida de habilidades y descuido de áreas clave en el ecosistema de ensayos clínicos.

La falta de financiamiento adecuado sigue siendo un problema importante a nivel mundial y persisten las disparidades en la inversión y el acceso a la infraestructura para ensayos clínicos, en especial en el contexto de la carga de enfermedad mundial (39). El resultado es la inequidad y la falta de acceso equitativo a intervenciones asequibles, inocuas y eficaces, cuyas consecuencias resultaron particularmente evidentes durante la pandemia de COVID-19.

Esta situación se pone especialmente de relieve en los entornos de recursos limitados y en los ámbitos en los que el modelo tradicional de desarrollo de intervenciones no ofrece incentivos para la investigación y el desarrollo. En consecuencia, a lo largo del tiempo han predominado los ensayos realizados en países de ingresos altos, que se centran en las enfermedades prevalentes en ellos. El resultado ha sido un entorno, una infraestructura y una capacidad para los estudios clínicos cada vez más propicios para abordar las prioridades de salud de los países de ingresos altos y los intereses del mercado comercial. En cambio, la atención de salud y la capacidad de investigación o la viabilidad comercial limitadas en los países de ingresos bajos y medianos<sup>1</sup> significan que la investigación clínica en estas regiones a menudo se ha centrado en estudios observacionales o de aplicación realizados después de que una intervención se registra o se aprueba en los países de ingresos altos. No obstante, la población de los países de ingresos bajos y medianos soporta la carga más alta de enfermedades prevenibles a nivel mundial y enfrenta varios desafíos específicos. En primer lugar, sigue sufriendo una alta frecuencia de enfermedades transmisibles, como la septicemia neonatal, la malaria, la tuberculosis, las hepatitis B y C crónicas, la infección por el VIH/sida,

las enfermedades diarreicas y las enfermedades tropicales desatendidas, y en algunas zonas se están viendo gravemente afectadas por brotes epidémicos de enfermedades que afectan a diferentes regiones. En segundo lugar, en los países de ingresos bajos y medianos las enfermedades neonatales, maternas y nutricionales son prevalentes, y la mortalidad neonatal, en menores de 5 años y materna es alta, aunque está disminuyendo. En el 2021, la población menor de 14 años representaba el 25% de la población mundial y el 42% de la población de los países de ingresos bajos (40). Además, presentan tasas de enfermedades no transmisibles similares a las de los países de ingresos medianos altos y altos, pero no cuentan con un enfoque adecuado para los ensayos clínicos fuera de esos entornos más prósperos. En tercer lugar, aunque la carga de enfermedad en estos países ha disminuido desde 1990 y se prevé que las enfermedades transmisibles disminuirán aún más con el tiempo, la carga de las enfermedades no transmisibles será proporcionalmente mayor.

Si bien se realizan algunos ensayos en los países de ingresos bajos y medianos, tienden a ser financiados por donantes internacionales de países de ingresos altos o por la industria, en lugar de recibir financiamiento por los propios países. Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de promover e impulsar ensayos clínicos bien diseñados y bien ejecutados, eficientes y sostenidos, que aborden las necesidades locales en materia de salud en todas las etapas de la investigación clínica en los países de ingresos bajos y medianos y otros entornos de recursos limitados (39), y que abarquen tanto las enfermedades transmisibles como las no transmisibles, a fin de abordar los riesgos de morbilidad y mortalidad que afectan a las personas en esos entornos. Si esto no ocurre, poblaciones enteras podrían perderse las vacunas, los medios de diagnóstico y otras intervenciones que se necesitan como parte del desarrollo sostenible a nivel mundial.

Además, la investigación en estos países puede fomentar la creación y el fortalecimiento de capacidades. Al invertir en programas de capacitación y construir instalaciones de laboratorio que cumplan con las normas internacionales, los financiadores de la investigación pueden contribuir al desarrollo de la infraestructura y los recursos necesarios para realizar investigaciones de alta calidad en los países

<sup>1</sup> Las franjas de ingresos del Banco Mundial se utilizan comúnmente para clasificar a los países en términos de recursos. En este documento, el término "países de ingresos bajos y medianos" se refiere a la clasificación de los países según el Banco Mundial, mientras que el término "entornos de recursos limitados" se refiere a lugares que pueden ser comunes en los países de ingresos bajos pero que también existen en países de ingresos medianos y altos, por ejemplo, en comunidades remotas o desfavorecidas. Además, un entorno puede cambiar con el tiempo y dejar de considerarse de escasos recursos, o bien convertirse en un nuevo entorno de escasos recursos.

de ingresos bajos y medianos. Esto, a su vez, puede conducir a redes internacionales funcionales y a un panorama sostenido y equitativo de la investigación en materia de salud a nivel mundial.

Las inequidades en el acceso a las intervenciones probadas en los ensayos clínicos después de estos también siguen siendo motivo de gran preocupación, especialmente en relación con los países de ingresos bajos y medianos. De hecho, ha habido ejemplos de ensayos en los que la carga de enfermedad en los países de ingresos bajos y medianos llevó a incorporarlos en los ensayos clínicos, pero los datos se usaron para solicitar la autorización para comercialización en países de ingresos altos o entornos de recursos altos, lo que a menudo llevó a que se contara con las intervenciones en estos últimos, mas no en los primeros. Del mismo modo, los ensayos de medios de diagnóstico que tuvieron lugar en países de ingresos bajos y medianos o en entornos de recursos limitados en ocasiones no han proporcionado apoyo alguno después del diagnóstico a las personas con la afección diagnosticada. Estos son ejemplos de explotación y una clara violación de los principios éticos, y debe haber un enfoque más sistemático de principio a fin para garantizar que las nuevas intervenciones sean asequibles y accesibles a nivel mundial, desde el descubrimiento hasta el desarrollo y la distribución.

Las inequidades en cuanto al liderazgo en los ensayos clínicos son un obstáculo sin resolver. Los investigadores, los financiadores, las comunidades y las organizaciones locales deben compartir un papel de liderazgo igualitario en la priorización, el diseño, la ejecución y la publicación o difusión de los ensayos clínicos.

Otro gran desafío es que las cohortes de los ensayos clínicos a menudo no tienen diversidad, con una representación insuficiente de ciertos grupos poblacionales, lo que ha dado lugar a que los ensayos clínicos no los atiendan de manera adecuada. Entre ellos cabe mencionar los siguientes (de manera no exhaustiva):

#### *Grupos por factores demográficos*

- personas en los extremos de la vida: neonatos, lactantes, población infantil y adolescente (a pesar de que este grupo representa una

gran proporción de la población en algunos entornos) y personas mayores; con frecuencia se excluye de los ensayos clínicos a los pacientes de edad avanzada debido a que tienen más enfermedades concomitantes y, por lo tanto, se considera equivocadamente que es probable que se enmascaren los posibles efectos de una intervención, incluso cuando haya un grupo de comparación; esto es un problema, ya que a menudo estas personas presentan una importante carga de enfermedad y, por lo tanto, representan un grupo de población en el cual los efectos absolutos de una intervención pueden ser particularmente considerables;

- mujeres en edad reproductiva;
- mujeres durante el embarazo y la lactancia;
- diferentes grupos étnicos minoritarios;
- personas de sexo masculino o femenino (según el contexto del ensayo, aunque las mujeres solían estar subrepresentadas).

#### *Grupos por factores sociales y económicos*

- personas que viven en zonas remotas;
- personas desfavorecidas socioeconómicamente;
- personas socialmente marginadas;
- grupos poblacionales estigmatizados, incluidas las personas LGBTQI+;
- personas en condiciones de vivienda inusuales (por ejemplo, personas migrantes, solicitantes de asilo, refugiadas o en hogares para personas mayores; población carcelaria; comunidades de viajeros; personas sin hogar y personas sin domicilio fijo);
- minorías religiosas;
- personas que no acuden a consultas médicas regulares;
- personas que enfrentan obstáculos lingüísticos y exclusión o desventajas digitales;

- personas cuidadoras;
- excombatientes o veteranos militares.

#### *Grupos por estado de salud*

- personas con multimorbilidad;
- personas que no tienen la capacidad de otorgar el consentimiento por sí mismas;
- personas con deterioro cognitivo;
- personas con discapacidad de aprendizaje;
- personas con enfermedades tropicales desatendidas;
- personas con adicciones;
- personas con múltiples problemas de salud o gravemente enfermas;
- personas con discapacidad física, visual o auditiva;
- personas con enfermedades raras y subtipos de enfermedades genéticas.

Dicha falta de inclusión y diversidad en los ensayos clínicos puede hacer que no sea viable generalizar los resultados a los grupos que podrían beneficiarse de ellos, a pesar de que a menudo sean los grupos con la carga más alta de una determinada enfermedad o afección. Este inconveniente ha menoscabado la calidad de la evidencia con que se cuenta para la toma de decisiones y dejado enormes incertidumbres relacionadas con la atención y un acceso desigual a las intervenciones. También puede reducir la disposición de las personas de esos grupos subrepresentados a aceptar las recomendaciones terapéuticas basadas en los resultados de un ensayo.

Por último, si bien la participación de los pacientes y la comunidad en los ensayos clínicos ha mejorado, sigue faltando una práctica estandarizada, ampliamente aplicable e independiente de las enfermedades para dicha participación. Tal deficiencia puede derivar en un diseño y una ejecución inapropiados de los ensayos o en desconfianza en la investigación, y ocasionar que los ensayos clínicos no se inicien, no se concluyan o

no arrojen resultados trascendentes para los grupos poblacionales a los que pretenden beneficiar.

## **1.5 Pasos necesarios para mejorar la generación de evidencia**

Es urgente abordar las cuestiones mencionadas anteriormente para promover la salud pública mundial. Para ello, es necesario formular las preguntas de investigación pertinentes, diseñar y realizar ensayos clínicos de manera proporcional y fortalecer el entorno o "ecosistema" mundial de ensayos clínicos.

### **1.5.1 Cómo formular una pregunta de investigación pertinente**

Un requisito fundamental para llevar a cabo un buen ensayo clínico es la formulación de una pregunta de investigación importante y pertinente, cuya respuesta subsane las lagunas en la evidencia para fundamentar el establecimiento de prioridades en la investigación. Los ensayos clínicos deben centrarse principalmente en áreas de la salud pública y las enfermedades de prioridad nacional y mundial, y abordar preguntas que sean clínicamente pertinentes para las comunidades y grupos poblacionales afectados por ellas; a la vez, deben considerar las tendencias epidemiológicas a fin de abordar las posibles amenazas para la salud presentes y futuras. Es vital no solo formular una pregunta pertinente sino también determinar si ya se ha respondido de manera adecuada. Para ello, como parte de la planificación de los ensayos clínicos, hay que hacer revisiones sistemáticas y comunicarlas (por ejemplo, con base en las directrices PRISMA, por la sigla en inglés de "elementos de información preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis") (41). En estas revisiones se evalúa exhaustivamente y se sintetiza la evidencia disponible y, en consecuencia, se pueden consolidar los conocimientos existentes y mejorar los ensayos clínicos futuros al ofrecer información sobre los puntos fuertes y las limitaciones de los estudios anteriores, así como guiar la selección de intervenciones y mediciones de los resultados. Al realizar una revisión sistemática, los investigadores pueden evitar la duplicación innecesaria y minimizar el desperdicio en el ámbito de la investigación (42, 43).

Los financiadores deben promover tales revisiones, las cuales se deben considerar complementarias de los ensayos clínicos. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que las revisiones sistemáticas pueden estar sujetas a sesgos, ya sea porque es más probable que se publiquen y se conozcan los ensayos que arrojan resultados más prometedores que aquellos con resultados menos prometedores, o porque en las revisiones pueden estar subrepresentados ciertos grupos poblacionales, si la evidencia existente no es pertinente respecto a ellos (por ejemplo, quizá no se destaquen los ensayos en países de ingresos bajos y medianos debido a que a lo largo del tiempo la investigación se ha realizado en los países de ingresos altos).

Por lo tanto, como parte del proceso para formular una pregunta de investigación pertinente podría ser necesario considerar otras medidas (como el análisis de lagunas en las políticas). Las revisiones deben abarcar a la vez la evidencia derivada de los resultados de ensayos clínicos y la información de las investigaciones en curso, disponible en los registros de ensayos clínicos, como los registros primarios de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP, por su sigla en inglés) (44) y el portal ClinicalTrials.gov (45).

### 1.5.2 Diseño y realización de ensayos clínicos eficientes y proporcionales al riesgo

La calidad de los ensayos clínicos puede definirse como la idoneidad para su propósito, cuando dicho propósito consiste en obtener resultados fiables que tengan la suficiente solidez para permitir la toma de decisiones fundamentadas. Los atributos de calidad de los ensayos clínicos incluyen un buen diseño y realización y un análisis apropiado.

Un área que se ha reconocido como un posible obstáculo para los ensayos clínicos ha sido la sobreinterpretación de las regulaciones y orientaciones existentes al respecto. Una consecuencia frecuente ha sido el burocratismo exacerbado, que también ha dado lugar a procedimientos innecesariamente engorrosos y desproporcionados para los ensayos clínicos; por ejemplo, el hecho de que incluso procesos o cambios menores en el personal del ensayo (que no afectan sustancialmente su fiabilidad ni seguridad) a

menudo requieran una documentación exhaustiva sin mayor beneficio. Esta falta de proporcionalidad en ocasiones ha traído la consecuencia adversa de reducir el número de ensayos que producen información fiable en diversos entornos en lugar de mejorarlos.

En cambio, la "calidad" del ensayo debe centrarse en un buen diseño y en procesos que garanticen que no haya errores que afecten la toma de decisiones, es decir, errores que tengan repercusiones importantes en la seguridad de los participantes en el ensayo o en la credibilidad de los resultados (y, por lo tanto, en la atención de los futuros pacientes), y no debe confundirse con el volumen de papeleo (incluida la recopilación y el archivado de documentos), la extensión de los protocolos del ensayo u otra documentación (46). Es fundamental que los procesos del ensayo sean proporcionales a su contexto y a cualquier riesgo asociado, con una ejecución eficiente. La simplificación y la calidad no se contraponen. No es necesario que un método así comprometa la solidez de los datos generados en respuesta a las preguntas científicas pertinentes; por el contrario, puede mejorar sustancialmente la evidencia disponible derivada de ensayos clínicos de alta calidad y, por lo tanto, la salud de la población de todo el mundo.

**En la sección 2 del presente documento se brinda orientación de alto nivel para el diseño y la realización de ensayos clínicos, centrada en las características científicas y éticas fundamentales que deben ser comunes a todos los ensayos clínicos, a fin de que puedan generar evidencia fiable, pertinente, informativa y de alta calidad para fundamentar las directrices y la toma de decisiones nacionales e internacionales, independientemente del contexto. Un enfoque proporcional, centrado en las consideraciones principales y en lo que realmente importa, permitirá realizar más ensayos de buena calidad.**

### 1.5.3 Fortalecimiento del ecosistema mundial de ensayos clínicos

Para que los ensayos clínicos logren los objetivos previstos, deben tomarse medidas tendientes a mejorar las capacidades para realizar ensayos pertinentes a nivel mundial. A tal fin, se necesita la acción no solo de quienes diseñan y realizan los

ensayos clínicos, sino también de todas las partes que intervienen en priorizarlos, financiarlos, aprobarlos y supervisarlos; invertir y poner a la disposición la infraestructura para ensayos clínicos en todo el mundo; y una comunicación eficiente entre todas las partes involucradas. Es fundamental ver a los pacientes y las comunidades como una parte clave del ecosistema de ensayos clínicos y hacerlos

participar en todas las etapas del ciclo de vida de un ensayo clínico.

**En la sección 3 de este documento se brindan orientación de alto nivel y recomendaciones sobre las mejores prácticas para el fortalecimiento del ecosistema de ensayos clínicos, incluidas las medidas facilitadoras.**



## 2. Consideraciones científicas y éticas clave para los ensayos clínicos

Los pacientes del Hospital Infantil Amalia de la Radboudumc usan cascos de realidad virtual para relajación, entretenimiento, meditación e hipnosis.

© OMS / Marie Oleinik



## 2. Consideraciones científicas y éticas clave para los ensayos clínicos

En los ensayos clínicos éticos, eficientes y que generan información fiable (los ensayos "buenos") se deben abordar los cinco puntos clave que se mencionan a continuación, los cuales reflejan las cualidades indispensables de un ensayo bien planificado, bien realizado y clínicamente pertinente. Los ensayos deben:

- estar diseñados para generar respuestas científicamente sólidas a las preguntas pertinentes;
- respetar los derechos y el bienestar de los participantes;
- ser colaborativos y transparentes;
- estar diseñados para ser viables en su contexto; y
- gestionar su calidad de manera eficaz y eficiente.

Los métodos y enfoques necesarios para cumplir con estos cinco puntos diferirán poco o mucho de un ensayo a otro, pero su validez es universal.

### 2.1 Los buenos ensayos clínicos están diseñados para generar respuestas científicamente sólidas a las preguntas pertinentes

Los ensayos clínicos deben ayudar a resolver las incertidumbres importantes sobre los efectos de las intervenciones de salud. Según el contexto, los resultados pueden utilizarse para determinar si se procede con el desarrollo o si es necesaria una evaluación más amplia de la intervención, o bien para fundamentar la autorización regulatoria, las directrices clínicas o las políticas de salud. En cada caso, las incertidumbres pertinentes relativas a la pregunta o preguntas específicas que persistan al

final del ensayo clínico deben ser lo bastante mínimas para permitir la toma de decisiones trascendentes.

Como se menciona en la sección 1.2, la mayoría de las intervenciones de salud apenas tienen efectos moderados, y los ensayos clínicos con los que se pretenda determinar de manera fiable tales efectos deben tener las siguientes características: aleatorización sin conocimiento previo de cómo se asigna la intervención, para garantizar que toda diferencia en los resultados de salud observada entre los grupos aleatorizados se deba ya sea al efecto de la intervención del estudio o al azar (es decir, control de los errores sistemáticos), y enmascaramiento o "cegamiento" de la intervención asignada (cuando sea factible) para minimizar el sesgo todavía más.

#### 2.1.1 Asignación sólida de la intervención

**Mensaje clave.** Para la aleatorización hace falta generar un esquema de asignación impredecible, en el que se oculte la intervención a la cual se ha asignado a cada participante hasta después de la propia aleatorización. Debe ser imposible predecir de antemano a qué intervención del estudio es probable que se asigne a un participante individual del ensayo o a un conglomerado de personas (por ejemplo, un hospital o una ciudad en un ensayo clínico por conglomerados), de modo que ni los investigadores, los prestadores de atención de salud o el resto del personal que interviene ni los posibles participantes sepan a qué intervención se les asignará.

**Por qué esto es importante.** La aleatorización permite hacer comparaciones entre cosas iguales, para que las diferencias consiguientes en los resultados de salud entre los grupos (ya sean beneficiosas o adversas) se deban al azar o, causalmente, a las diferencias en la intervención del estudio. Si no se oculta apropiadamente la asignación antes de la aleatorización, se puede generar un sesgo

de selección (es decir, que la decisión de ingresar a un determinado participante en un ensayo se vea influida por el conocimiento de la intervención a la cual es probable que se le asigne).

### 2.1.2 Enmascaramiento de la intervención del ensayo asignada (cuando sea viable)

**Mensaje clave.** Conocer la intervención asignada en el ensayo puede influir en el comportamiento de los participantes, de quienes los cuidan o atienden, y de quienes evalúan los resultados del estudio (en particular si estos son de naturaleza subjetiva). El problema puede evitarse mediante el uso de placebos o de intervenciones ficticias, y asegurándose de que las personas o los sistemas encargados de evaluar los resultados de los participantes, así como todos los responsables de su atención, desconozcan la intervención asignada.

**Por qué esto es importante.** En muchos ensayos clínicos, conocer la intervención asignada puede influir en la naturaleza y la intensidad de la atención clínica, la notificación de los síntomas o la evaluación del estado funcional o de los resultados clínicos, lo que introduce sesgos. Cuando sea viable, el enmascaramiento (o “cegamiento”) de los participantes, investigadores, prestadores de atención de salud y quienes evalúan los resultados de la intervención asignada mediante el uso de placebos o de intervenciones ficticias contribuye a evitar los problemas, al igual que el uso de información que se registra por separado del ensayo clínico (por ejemplo, en bases de datos clínicos y registros de enfermedades de uso regular). Estas consideraciones son importantes para evaluar tanto la eficacia como la inocuidad de la intervención, incluidos los procesos relacionados con la adjudicación de los resultados y las consideraciones sobre si se piensa que un determinado evento de salud fue causado por la intervención. Si no es factible enmascarar una intervención asignada en un ensayo (por ejemplo, en los ensayos sobre diferentes tipos de manejo de los pacientes o procedimientos quirúrgicos), se debe realizar una evaluación “ciega” o enmascarada de los resultados para obtener resultados determinados objetivamente, por ejemplo, mediante el uso de un diseño prospectivo aleatorizado abierto con criterios

de valoración enmascarados (diseño conocido como PROBE, por su sigla en inglés) (véase también la sección 2.1.9, “Determinación de los resultados”).

Todos los ensayos clínicos buenos deben tener las características que se comentan en las secciones 2.1.3 a 2.1.12.

### 2.1.3 Población apropiada

**En los ensayos clínicos a menudo se excluye a los grupos poblacionales que bien podrían beneficiarse de la intervención, lo que a veces impide el acceso a ciertas intervenciones de dichos grupos poblacionales excluidos.**

**Mensajes clave.** Los criterios de idoneidad deben adaptarse a la pregunta que se pretende responder en el ensayo. Los criterios de inclusión no deben ser innecesariamente restrictivos. Se debe hacer lo posible para incluir a una población amplia y variada (por ejemplo, con un equilibrio apropiado de sexo o género, edad y diversidad racial o étnica y socioeconómica), a menos que haya una buena justificación médica o científica para lo contrario.

Los criterios de exclusión deben centrarse en distinguir a aquellas personas cuya participación las expondría a un riesgo indebido en comparación con cualquier posible beneficio (por ejemplo, con base en su historial médico o uso concomitante de medicamentos), en quienes los beneficios ya se hayan demostrado de manera fiable o para quienes la intervención no sea pertinente.

**Por qué esto es importante.** Los criterios de idoneidad inclusivos aumentan la pertinencia de los resultados y la posibilidad de generalizarlos. En ocasiones, permiten evaluar si hay buena evidencia de diferencias reales en los efectos (beneficiosos o adversos) o en la aceptabilidad de una intervención o su aplicación en un subgrupo en particular (por ejemplo, en función de características genéticas, demográficas o de salud específicas), aunque la potencia estadística para detectar si existen tales diferencias sea limitada. No se debe excluir a los grupos poblacionales basándose únicamente en el argumento de que la potencia estadística es insuficiente para detectar los efectos específicos por subgrupo.

Se han publicado documentos de orientación para mejorar la inclusión de los grupos subrepresentados (47-50). Los ensayos descentralizados o en el punto de atención contribuyen a incrementar la diversidad de los participantes en los ensayos clínicos, al volverlos más accesibles. Además, diversificar el personal de los ensayos puede a su vez mejorar la participación de la comunidad y la diversificación de los grupos poblacionales reclutados para los ensayos (51).

Algunos ejemplos de grupos poblacionales a los que habitualmente se ha excluido de los ensayos clínicos (ya sea de manera explícita o por exclusión implícita) son las mujeres durante el embarazo y la lactancia, la población infantil y las personas mayores. Esta práctica ha sido muy perjudicial, y estas personas deberían poder participar en los ensayos, a menos que se ofrezca una justificación válida para su exclusión (por ejemplo, si hay una preocupación grave sobre la inocuidad o una contraindicación para una determinada intervención, o si corren un riesgo muy bajo de presentar el problema de salud que se pretende abordar en el ensayo). A continuación, en los apartados a y b se describen algunas maneras de impulsar la realización de ensayos clínicos con dos grupos particulares. En el anexo 2 se proporcionan algunas recomendaciones relacionadas con la inclusión de las personas mayores, otro grupo importante que se excluye con frecuencia.

#### **a) Facilitar los ensayos clínicos con mujeres durante el embarazo y la lactancia, y en mujeres en edad reproductiva**

La exigencia de facilitar la inclusión de las mujeres durante el embarazo y la lactancia (52) y en edad reproductiva en los ensayos clínicos va en aumento. Para su participación, es necesario tener en cuenta los obstáculos que pueden enfrentar al efecto, debido no solo a la percepción incorrecta de que esta es una posición ética o científica predeterminada, sino también a cuestiones prácticas. Algunos de estos posibles obstáculos, como la falta de alfabetización para otorgar el consentimiento fundamentado y las restricciones jurídicas (por ejemplo, la exigencia del consentimiento por terceros), son comunes a muchos grupos poblacionales, mientras que otros son más prevalentes en las mujeres, como la necesidad de proporcionar cuidado para los hijos y, en algunas regiones en particular, las restricciones a la movilidad.

En muchos ensayos clínicos se podría permitir el reclutamiento de mujeres durante el embarazo y la lactancia si se evaluara la evidencia preexistente sobre el uso seguro de la misma intervención o de una similar en este grupo de población, como su uso para una indicación clínica diferente. Hay que tener en cuenta la gravedad de la afección a la que está dirigida la intervención en este grupo poblacional y la posibilidad de obtener mejores resultados tanto en las destinatarias como en sus hijos. En los ensayos de intervenciones novedosas para enfermedades maternas en los que no haya evidencia preexistente del uso de intervenciones iguales o similares en este grupo de población, se deben examinar los estudios preclínicos de toxicología reproductiva para orientar la toma de decisiones. Cuando la enfermedad materna sea grave, se prevea que los resultados maternos y del embarazo serán desfavorables y los estudios de toxicología reproductiva sean tranquilizadores, es probable que los beneficios para las mujeres de incluirlas en un ensayo superen los riesgos. En el caso de las enfermedades con una letalidad alta para las que no haya otras intervenciones, se deben acelerar los estudios de toxicidad reproductiva y, en la medida de lo posible, incluir a las embarazadas en los ensayos clínicos de las nuevas intervenciones. En varios ámbitos terapéuticos se han ideado formas prácticas de acelerar la investigación de nuevas intervenciones en mujeres durante el embarazo y la lactancia, con llamamientos a la acción de múltiples partes interesadas. Ya hay orientación ética para incluir a las mujeres durante el embarazo en el desarrollo de vacunas contra los agentes patógenos emergentes y en los programas de vacunación subsiguientes, así como para impulsar la investigación sobre la infección por el VIH y las infecciones concomitantes en las embarazadas (53, 54). También se está elaborando actualmente una guía del ICH (la E21) sobre la inclusión de las mujeres durante el embarazo y la lactancia en los ensayos clínicos (55). Cuando proceda y sea factible, se debe investigar la excreción de los fármacos o sus metabolitos en la leche humana, y vigilar a los lactantes amamantados por las mujeres incorporadas en los ensayos clínicos para detectar todo efecto de una intervención (6).

#### **b) Facilitar los ensayos clínicos con la población pediátrica**

La población infantil no debe ser una opción secundaria en los programas de desarrollo clínico,

sino un grupo considerado desde el principio (56), que se debe incluir lo antes posible en los ensayos clínicos de intervenciones que le puedan reportar beneficios. De ser posible, hay que extrapolar los datos de eficacia y seguridad en la población adulta a la población infantil. También se debe plantear el reclutamiento con independencia de la edad en los ensayos clínicos y la dosificación estandarizada por franjas de peso para la población infantil, con un reclutamiento paralelo de niñas y niños en todas las franjas de peso, quizá combinado con el reclutamiento por etapa del desarrollo. Un método así reduciría la probabilidad de que se reclute a la población infantil de manera estratificada por la edad (es decir, comenzando con niñas y niños mayores), lo que perjudica a los pacientes más jóvenes. Se debe priorizar el desarrollo de intervenciones pediátricas apropiadas, prestando atención a factores como el sabor agradable de las formulaciones, la flexibilidad para la dosificación en función del peso y la estabilidad para su uso en una amplia gama de ubicaciones geográficas. Las técnicas de modelización y simulación farmacométricas (como la generación de ramas de control sintéticas) contribuyen a mejorar el diseño de algunos ensayos pediátricos. Hay varias iniciativas en curso para facilitar los ensayos clínicos con la población infantil. En particular, en el 2016, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA69.20 sobre el fomento de la innovación y el acceso a medicamentos pediátricos de calidad, seguros, eficaces y asequibles (57). La OMS y otras partes interesadas han aunado esfuerzos para acelerar el acceso a medios de diagnóstico y medicamentos pediátricos eficaces, en particular para la infección por el VIH y la tuberculosis (58-60). Se creó una red denominada Acelerador Mundial de Formulaciones Pediátricas (GAP-f, por su sigla en inglés) (61) para aprovechar y formalizar el modelo generado en la comunidad con infección por el VIH a fin de proporcionar un mecanismo sostenible para lograr que se desarrollen formulaciones pediátricas más seguras, eficaces y duraderas y se pongan a disposición de la población infantil de manera acelerada. Medidas como la Ley de Equidad en la Investigación Pediátrica de la FDA (62) y la regulación pediátrica de la Unión Europea (63) también han permitido realizar ensayos con la población infantil.

El uso de redes mundiales puede facilitar aún más la participación de estos grupos poblacionales en los ensayos clínicos. Por ejemplo, la Red Mundial de

Investigación sobre la Salud de la Mujer y el Niño (64) es una asociación dedicada a mejorar los resultados en materia de salud materno-infantil y a generar capacidad para la investigación en materia de salud en entornos de escasos recursos al poner a prueba intervenciones costo-eficaces y sostenibles que brinden orientación para la práctica de la medicina basada en la evidencia.

#### 2.1.4 Tamaño adecuado

**Mensaje clave.** Un ensayo clínico debe tener el tamaño y la potencia estadística suficientes para dar una respuesta fundamentada a la pregunta que se propone abordar.

**Por qué esto es importante.** Para detectar o refutar de manera fiable los efectos de las intervenciones de atención de salud, los errores aleatorios deben ser menores en comparación con la magnitud prevista del efecto de la intervención. La mejor manera de minimizar la repercusión de los errores aleatorios consiste en estudiar un número suficientemente grande de participantes que muestren los resultados de salud que la intervención pretende prevenir o tratar, teniendo en cuenta que los ensayos clínicos que evalúan el efecto sobre resultados de salud discretos, como la mortalidad, requerirán más participantes que los que evalúan el efecto sobre mediciones continuas, como los resultados de laboratorio, tal como suele ocurrir en los ensayos de fase temprana (65).

Los ensayos en etapas tempranas del desarrollo de medicamentos (por ejemplo, los primeros ensayos con seres humanos) tienen un objetivo específico para el cual suele ser apropiado un tamaño más reducido. En algunas circunstancias es difícil reclutar a un gran número de participantes, como los ensayos en los que se evalúan las intervenciones para enfermedades raras. En tales casos, puede ser útil una colaboración más amplia para llevarlos a cabo mediante grandes ensayos clínicos multicéntricos, o bien seleccionar un resultado de importancia clínica para el cual se espere un mayor efecto (por ejemplo, un biomarcador fisiológico o de imagenología validado clínicamente). Es posible reducir el efecto de los errores aleatorios mediante análisis estadísticos, o haciendo evaluaciones en un momento en que se prevé que los efectos de la intervención sean

mayores. Usar otro tipo de diseños para facilitar el reclutamiento (como ensayos en el punto de atención y ensayos descentralizados) contribuye a lograr ensayos de dimensiones adecuadas. El metanálisis puede ser particularmente útil cuando es probable que los efectos de una intervención sobre un resultado sean modestos y se hayan producido muy pocos casos en un ensayo individual para evaluar los efectos de manera suficientemente fiable o para determinar si hay diferencias importantes en la respuesta al tratamiento entre diferentes grupos de pacientes (21-23). El uso de resultados básicos (véase la sección 2.1.7) puede facilitar los metanálisis prospectivos.

### 2.1.5 Adhesión a la intervención asignada

**Mensaje clave.** Se debe hacer todo lo posible para facilitar y fomentar la adhesión a la intervención o intervenciones asignadas cuando sea apropiado y factible.

**Por qué esto es importante.** Aunque puede haber situaciones en las que sea apropiado que los participantes de un ensayo suspendan la intervención asignada (por ejemplo, en el caso de una intolerancia grave), debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que en el ensayo se determine y cuantifique con precisión el efecto de la intervención, ya sea beneficioso o perjudicial. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, si los participantes del ensayo asignados a una intervención activa no la reciben según lo previsto, o si los asignados al grupo de control (por ejemplo, placebo o la atención habitual) comienzan a recibir la intervención activa, el contraste entre los dos grupos en estudio es menor. En consecuencia, se reduce la capacidad para evaluar cualquier diferencia en el resultado entre las ramas del ensayo, y se vuelve más probable la conclusión falsa de que no hay una diferencia significativa entre las intervenciones, cuando en realidad sí la hay. La adhesión a la intervención asignada en el ensayo se puede facilitar, por ejemplo, mediante fases de "preinclusión" anteriores a la aleatorización (con placebo o aun con la intervención activa) y apoyando a los participantes del ensayo para que continúen (por ejemplo, con opciones de seguimiento a distancia en lugar de visitas presenciales al consultorio, cuando sea factible).

### 2.1.6 Exhaustividad del seguimiento

**Mensaje clave.** Los resultados de los participantes se deben determinar a lo largo de todo el ensayo clínico, independientemente de si un participante sigue recibiendo la intervención asignada o deja de recibirla (debido, por ejemplo, a los efectos adversos percibidos o reales de la intervención), y se hará todo lo posible por reducir al mínimo la pérdida de datos de manera proactiva. En algunos casos, también puede ser apropiado continuar el seguimiento durante muchos años después de que se hayan dado a conocer los análisis principales.

**Por qué esto es importante.** En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, el seguimiento continuo de todos los participantes aleatorizados (aunque algunos interrumpen la intervención asignada) mantiene la comparación entre cosas iguales derivada del proceso de aleatorización. Por lo tanto, se debe evitar el cese prematuro del seguimiento o la exclusión de los participantes después de la aleatorización, ya que esto introduce un sesgo sistemático, en particular porque el tipo de personas excluidas del grupo con una intervención puede diferir de las excluidas de otro. Un seguimiento incompleto puede reducir la potencia estadística de un ensayo clínico (es decir, la capacidad para discriminar cualquier diferencia en el resultado entre las intervenciones) y hacer que se subestimen los verdaderos efectos de la intervención, ya sean benéficos o riesgosos. El seguimiento prolongado permite detectar los efectos beneficiosos o perjudiciales de la intervención del estudio que pueden persistir o surgir meses o años después de la comparación aleatorizada inicial.

### 2.1.7 Mediciones pertinentes de los resultados, lo más sencillas posible

**Mensaje clave.** Los resultados que se evalúan en un ensayo clínico deben ser pertinentes para la pregunta que se está abordando y lo más sencillos posible. Cuando los ensayos tienen por objeto lograr la autorización de comercialización o cambiar una política, a menudo es útil analizar la elección de los resultados del ensayo con los reguladores o los responsables de las políticas. Se debe considerar el uso en todos los ensayos de conjuntos de resultados básicos estandarizados (es decir, los resultados o desenlaces mínimos que se deben medir y notificar

en todos los ensayos clínicos sobre una determinada afección, que reflejen a su vez los resultados pertinentes para los responsables de las decisiones y para los pacientes), para que sea posible comparar, contrastar y combinar los resultados de los estudios, por ejemplo, en metanálisis posteriores, según corresponda. Los resultados pueden incluir mediciones fisiológicas, puntuaciones de síntomas, mediciones de resultados notificadas por los pacientes (66) (es decir, instrumentos de medición que los pacientes utilizan para proporcionar información sobre aspectos de su estado de salud que son pertinentes para su calidad de vida, incluidos los síntomas, la funcionalidad y la salud física, mental y social), estado funcional, eventos clínicos o el uso de los servicios de atención de salud. La forma en que se evalúen debe ser lo bastante sólida e interpretable (por ejemplo, validada clínicamente en un contexto pertinente, en particular respecto a los resultados sustitutivos o indirectos, dadas sus posibles limitaciones) (67).

**Por qué esto es importante.** Las maneras en que se miden las consecuencias de la intervención deben ser sensibles a los efectos previstos que tenga y apropiadas para la pregunta del estudio y, en general, deben ser aplicables y clínica o científicamente significativas para la población respectiva. La elección de los resultados puede variar según el grado de conocimiento de los efectos de la intervención (por ejemplo, los ensayos en fases tempranas pueden evaluar los efectos sobre los resultados de los estudios de imagen y los marcadores de laboratorio, mientras que los ensayos en fases posteriores estudian los efectos sobre los resultados clínicos) o cambiar con el tiempo según la evolución epidemiológica de una afección (por ejemplo, debido a una mutación del agente patógeno y la consiguiente repercusión sobre los efectos clínicos). Rara vez es factible o deseable evaluar la gama completa de posibles resultados en un solo ensayo. Por el contrario, hay que centrarse en dar una respuesta sólida a la pregunta específica y bien formulada que pueda tener repercusiones en los pacientes y las políticas. El uso de resultados básicos puede mejorar la capacidad de realizar comparaciones significativas como parte de la síntesis de la evidencia y, a la vez, disminuir el desperdicio en el ámbito de la investigación. En la actualidad hay varias iniciativas para impulsar el uso de resultados básicos, tanto en relación con los resultados independientes relacionados con la enfermedad

como con los específicos para la enfermedad. Entre ellas figuran el Consorcio Internacional para la Medición de Resultados en Salud (conocido como ICHOM, por su sigla en inglés) (68), las mediciones de parámetros básicos en los ensayos sobre eficacia (iniciativa COMET, por su sigla en inglés) (69), la Iniciativa de Recopilación Estandarizada de Datos para Ensayos Cardiovasculares (SCTI, por su sigla en inglés) (70), los resultados estandarizados en nefrología (SONG, por su sigla en inglés) (71) y la Iniciativa de Mediciones Comunes en las Ciencias de la Salud Mental de la Alianza Internacional de Financiadores de Investigaciones en Salud Mental (IAMHRF, por su sigla en inglés) (72).

### 2.1.8 Recopilación proporcional, eficiente y fiable de los datos

**Mensajes clave.** La recopilación de datos debe centrarse en los aspectos fundamentales para evaluar e interpretar los resultados del ensayo, según lo especificado en el protocolo, y no debe ser excesiva. La medida en que se detecta y registra la información (por ejemplo, sobre las características de los participantes, los tratamientos concomitantes, los eventos clínicos y los marcadores de laboratorio), así como los medios y el nivel de detalle con el cual se hace, deben adaptarse a cada ensayo clínico. En general, la recopilación de datos se debe mantener en el nivel más sencillo posible para responder a la pregunta, y no se deben recopilar variables que no sean esenciales.

Los instrumentos y los métodos para la recopilación, el almacenamiento, el intercambio y el acceso a los datos deben facilitar que el ensayo se lleve a cabo según lo diseñado, salvaguardar la privacidad y la seguridad, y permitir análisis fiables y coherentes. La tecnología digital y la recopilación sistemática de datos de atención de salud, cuando estén disponibles y sean apropiadas, pueden proporcionar medios alternativos o complementarios para registrar la información sobre los participantes y su salud al ingresar al estudio, a lo largo del período de intervención y seguimiento, y durante muchos años después.

**Por qué esto es importante.** Hay que ponderar el volumen, la naturaleza y el grado de detalle de la recopilación de datos con su posible utilidad. La

recopilación desproporcionada de datos acarrea un desperdicio de tiempo y recursos. Impone una carga innecesaria a los participantes y al personal del ensayo, distrae la atención de aquellos aspectos del ensayo que tienen mayores consecuencias para los participantes y reduce la escala (número de participantes y duración del seguimiento) de lo que se puede lograr con los recursos disponibles. En algunos ensayos, puede ser apropiado medir ciertas características (por ejemplo, biomarcadores intermedios) en un subconjunto de participantes, elegidos sobre la base de las características iniciales o la selección aleatoria, o en un número limitado de momentos. La elección del método que se utilice para la recopilación de datos puede tener una repercusión importante en la fiabilidad y viabilidad del ensayo. El uso de normas para los datos (por ejemplo, el modelo de tabulación de datos de estudio del Consorcio de Normas para el Intercambio de Datos Clínicos, conocido como CDISC SDTM por su sigla en inglés) (73) contribuye a garantizar la calidad y la integridad de los datos, así como a facilitar un posible metanálisis y el intercambio de datos. Emplear la tecnología digital y los datos de atención de salud que se recopilan regularmente puede mejorar la pertinencia y la integralidad o exhaustividad de la información recopilada (por ejemplo, al reducir la pérdida de contacto durante el seguimiento), así como aminorar la carga para quienes realizan el ensayo y para los participantes, siempre que los datos se utilicen adecuadamente.

### 2.1.9 Verificación de los resultados

**Mensaje clave.** Los procesos para verificar los resultados del estudio deben adoptar un enfoque que no se vea influido por la intervención que reciban los participantes o los grupos aleatorizados. Estas mediciones incluyen la frecuencia e intensidad de las evaluaciones. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, se debe tener especial cuidado para que el conocimiento de la intervención asignada no influya en las personas que evalúen, aclaren y adjudiquen los resultados del estudio (es decir, la evaluación de los resultados debe ser “ciega” o enmascarada). De igual manera, los métodos para adquirir, procesar y combinar las fuentes de información (por ejemplo, para definir las características de los participantes o los resultados clínicos) deben diseñarse y utilizarse sin acceso a

información sobre la asignación de intervenciones a los participantes individuales ni conocimiento de los resultados del ensayo desenmascarados.

**Por qué esto es importante.** Si los métodos utilizados para evaluar, aclarar o clasificar los resultados difieren entre las intervenciones asignadas, los resultados pueden estar sesgados en una dirección u otra, lo que lleva a conclusiones inapropiadas sobre el verdadero efecto de la intervención. Por tal razón, el método empleado para evaluar lo que sucede con los participantes debe ser el mismo, independientemente de la intervención asignada, y quienes emitan juicios sobre la presencia o la naturaleza de dichos resultados deben desconocer la intervención asignada a cada participante o las características que facilitarían adivinar la asignación, como síntomas o pruebas de laboratorio.

### 2.1.10 Análisis estadístico

**Mensajes clave.** El ensayo debe diseñarse para responder de manera sólida a una pregunta clave articulada claramente, en la cual debe centrarse el análisis primario. No es una buena práctica tratar de responder a varias preguntas mediante análisis secundarios, que a menudo pueden ser engañosos. Los resultados de los ensayos se deben analizar de acuerdo con el protocolo y el plan de análisis estadístico, y este último debe elaborarse y especificarse claramente cuando se redacte el protocolo, y finalizarse a más tardar antes de que se conozcan los resultados del estudio (es decir, antes de realizar cualquier análisis sin enmascaramiento de los resultados). Todos los análisis realizados después de conocer los resultados iniciales se deben señalar claramente como tales (8). En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, los análisis principales deben seguir el principio de intención de tratar, lo que significa que los resultados se comparan según el grupo de intervención al que se asignaron en un inicio los participantes de manera aleatoria, independientemente de si algunos de ellos recibieron más adelante una parte o nada de la intervención prevista, e independientemente del grado al cual se completaron los procedimientos de seguimiento posteriores a la aleatorización.

Los análisis por subgrupos se deben interpretar con cautela, teniendo debidamente en cuenta

la comprensión previa del mecanismo de la enfermedad, en especial si no están preespecificados o si son varios (ya sea que estén preespecificados o no). En general, toda característica pronóstica que vaya a utilizarse en los análisis de los efectos de la intervención se debe registrar o identificar de manera irreversible antes de la aleatorización. Puede ser útil la presentación de datos desglosados por sexo, de conformidad con las directrices sobre sexo y equidad de género en la investigación (SAGER, por su sigla en inglés) (74). Todo hallazgo debe interpretarse con respecto a la demás evidencia y al contexto clínico.

**Por qué esto es importante.** Se debe especificar un plan de análisis estadístico antes de conocer los resultados del ensayo (por ejemplo, antes de desenmascarar la asignación del tratamiento en un ensayo clínico aleatorizado) para evitar la posibilidad de que la elección del método de análisis esté sesgada (8). En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, un punto fuerte en particular es que haya un grupo de control (testigo) aleatorizado con el cual comparar la incidencia de todos los eventos de salud. Así, es posible distinguir entre los eventos que se ven afectados causalmente por la asignación a la intervención y aquellos que forman parte de la salud subyacente de los participantes. Es importante analizar a todos los participantes según la intervención a la que se les asignó en un inicio (análisis "por intención de tratar") porque, incluso en un ensayo aleatorizado de manera apropiada, puede introducirse un sesgo inadvertidamente al eliminar a ciertas personas de los análisis después de la aleatorización (como aquellas que más adelante se define que no cumplen los criterios de idoneidad, las que no se adhieren al tratamiento que se les asignó en el estudio o las que comienzan una intervención activa habiendo sido asignadas a un grupo de control), si en la razón para eliminarlas influyó la asignación del tratamiento. También pueden comunicarse los análisis adicionales. Por ejemplo, cuando se esté describiendo la frecuencia de un determinado efecto secundario, está justificado analizar su incidencia solo en quienes recibieron la intervención activa, porque quizá no sea necesario realizar comparaciones aleatorizadas para evaluar los efectos grandes. Sin embargo, al evaluar los efectos moderados del tratamiento, los análisis "según el tratamiento" o "según el protocolo" pueden ser engañosos, y los análisis por intención de tratar suelen

ser más fiables para evaluar si hay alguna diferencia real entre las intervenciones asignadas en el ensayo en cuanto a sus efectos.

Una de las causas más importantes de sesgo en el análisis es concentrarse excesivamente en solo una parte de la evidencia (como el énfasis selectivo en el resultado en un subgrupo o en un resultado subsidiario entre muchos que se define después de considerar los datos). Las aparentes diferencias en los efectos terapéuticos entre los diferentes subgrupos de participantes en un estudio a menudo pueden ser simplemente consecuencia del azar. Por lo tanto, los subgrupos deben ser pertinentes, estar preespecificados y ser limitados en cuanto a su número. Se debe evitar el análisis de los resultados en subgrupos determinados por características que se observen después de la aleatorización porque, si en la utilidad registrada de alguna característica influye (o puede influir) la intervención del ensayo, las comparaciones dentro de los subgrupos definidos por ese factor podrían estar sesgadas. Es importante interpretar con cautela los resultados en subgrupos específicos (por ejemplo, hombres y mujeres), y considerar si concuerdan con el resultado general. De lo contrario, las personas de esos subgrupos pueden recibir un tratamiento inapropiado (es decir, recibir una intervención que es ineficaz o perjudicial) o, también inapropiadamente, no recibir tratamiento alguno (es decir, no recibir una intervención que las beneficie) cuando no haya evidencia fehaciente de que el efecto varía entre ellas. Aunque un enfoque estadístico sólido es fundamental en la investigación clínica, es de igual importancia centrarse en la relevancia y la magnitud clínica de un efecto de cualquier dimensión, en lugar de solo en su significancia estadística (75-78), así como en todo hallazgo nuevo en el contexto de hallazgos anteriores, por ejemplo, utilizando el método de clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE, por su sigla en inglés) (79).

### 2.1.11 Evaluación de los efectos beneficiosos y perjudiciales de la intervención

**Mensajes clave.** Los datos generados durante la realización de un ensayo clínico pueden revelar nueva

información sobre los efectos de la intervención que sea lo suficientemente clara como para que obligue a modificar la manera en que se lleva a cabo el ensayo y se atiende a los participantes, o que sea lo suficientemente convincente como para justificar un cambio en el uso de la intervención tanto dentro como fuera del ensayo. Se deben considerar los posibles daños de la intervención junto con sus posibles beneficios y en el contexto clínico y de salud más amplio.

**Por qué esto es importante.** No todos los eventos de salud que se presentan en un ensayo son causados por alguna de las intervenciones; las personas que participan en un ensayo pueden sufrir eventos de salud que no tengan nada que ver con el ensayo ni con las intervenciones que se están estudiando (cuanto menos saludables sean los participantes del ensayo, más probable será que cualquier evento de salud esté relacionado con factores ajenos a la intervención).

Analizar si las manifestaciones observadas en las personas asignadas a recibir una determinada intervención de salud (por ejemplo, las tasas de eventos clínicos o de anomalías de laboratorio) son significativamente más o menos frecuentes que en un grupo de control (cuando corresponda) permite evaluar de manera fiable el efecto de la intervención y ofrece una evaluación justa de qué eventos se ven afectados causalmente por la asignación a la intervención en comparación con los que se derivan de la salud subyacente de los participantes. En un ensayo en curso, estas comparaciones sin enmascaramiento debe llevarlas a cabo un grupo que sea independiente del equipo del ensayo, como un comité de monitoreo de datos (también conocido como comité de monitoreo de datos y seguridad), o que esté protegido por un programa cortafuegos (*firewall*), a fin de evitar que los resultados que van surgiendo se desenmascaren prematuramente para quienes participan en la realización del ensayo.

En cambio, los informes de eventos individuales que el participante o un médico piensan que son causados por la intervención son mucho menos ilustrativos, debido a la falta de una comparación con la incidencia del evento en algún grupo de control y la percepción de causalidad, inherentemente

imprecisa. Las excepciones son aquellos eventos que son raros en los tipos de personas que participan en el ensayo, pero que se sabe que guardan una relación estrecha con intervenciones particulares (por ejemplo, la anafilaxia o la insuficiencia de la médula ósea asociadas con medicamentos), los cuales pueden considerarse eventos de interés especial para la notificación y el análisis. Según el tipo de ensayo y el grado de conocimiento sobre la intervención o intervenciones y la población en la que se están estudiando, el protocolo puede especificar ciertos eventos que se deben recopilar y registrar, o bien que no lo requieren. Asimismo, puede especificar qué eventos registrados cabría esperarse en la población de interés, los cuales, por lo tanto, no requieren notificación de manera expedita.

Los efectos de las intervenciones de salud pueden diferir (ser perjudiciales o beneficiosos) y seguir un curso distinto en el tiempo, y presentarse con diferentes frecuencias y en grupos particulares de personas. Algunas intervenciones, como las operaciones o la quimioterapia, pueden arrojar a corto plazo un efecto modesto o incluso peligroso, pero proporcionar un beneficio a más largo plazo. También hay que reconocer que, respecto a muchas intervenciones, los beneficios pueden no ser evidentes a nivel individual, por ejemplo, cuando se previno un resultado perjudicial (por ejemplo, un accidente cerebrovascular o una infección).

### 2.1.12 Seguimiento de la información que va surgiendo sobre los beneficios y perjuicios

**Mensajes clave.** Un comité independiente de monitoreo de datos proporciona un medio sólido para evaluar la información sobre la seguridad y la eficacia de un ensayo en curso, incluidas las comparaciones no enmascaradas de la frecuencia de determinados eventos en los ensayos clínicos aleatorizados, sin desenmascarar prematuramente los resultados para ninguna otra persona que intervenga en el diseño, la realización o la gobernanza del ensayo. En muchos ensayos clínicos, en particular en los de fase temprana, la entidad que dirige el ensayo puede desempeñar internamente las funciones de un comité de monitoreo de datos,

pero debe darse independencia a las personas encargadas, aislándolas correctamente del equipo del ensayo con un programa cortafuegos, para que el conocimiento de los resultados no introduzca un sesgo (o una percepción de sesgo). Redactar un estatuto que detalle la estructura y organización del comité de monitoreo de datos puede promover la transparencia y facilitar un funcionamiento más eficaz de dichos comités. Es posible que algunos ensayos no requieran un comité de monitoreo de datos (por ejemplo, si el ensayo es a corto plazo y no se modificarán sean cuales fueran los resultados provisionales), aunque sigue siendo conveniente una supervisión independiente.

Un comité de monitoreo de datos debe incluir miembros con aptitudes pertinentes para comprender e interpretar los datos que van surgiendo sobre seguridad y eficacia y, cuando proceda, tener en cuenta las perspectivas de los pacientes y del público. Un comité de monitoreo de datos debe examinar los análisis de los datos que se generen, sin enmascaramiento de ningún grupo de intervención aleatorizado, para poder tomar decisiones fundamentadas a la luz de los conocimientos sobre los posibles efectos adversos de un tratamiento en particular, lo cual no sería posible si no se desenmascararan. El comité debe informar a los organizadores del ensayo cuando haya evidencia clara para sugerir una modificación en el protocolo o los procedimientos, incluido el cese de uno o varios aspectos del ensayo. Tales cambios pueden deberse a evidencia de beneficio, de daño o de inutilidad o intrascendencia (cuando sea poco probable que continuar el ensayo arroje nueva información de importancia). Al formular una recomendación así, el comité de monitoreo de datos debe tener en cuenta tanto los análisis desenmascarados de los resultados del ensayo como la información de otras fuentes (incluidas las publicaciones de otros ensayos).

**Por qué esto es importante.** Todas las personas que intervengan en el diseño, la realización y la supervisión de un ensayo deben mantenerse ajenas a los resultados provisionales hasta después de que este concluya para no introducir sesgos en los resultados (como en el caso, por ejemplo, de que se interrumpa el ensayo prematuramente cuando los resultados parezcan favorables o adversos). Es

preciso considerar cuidadosamente la necesidad, el momento y la naturaleza de todo análisis provisional para no correr el riesgo de tomar decisiones prematuras basadas en datos insuficientes.

## 2.2 Los buenos ensayos clínicos respetan los derechos y el bienestar de los participantes

En los ensayos clínicos éticos (12-14) se combina la búsqueda de respuestas a preguntas importantes que tengan validez científica con la protección y el respeto a todas las personas involucradas, en particular los participantes. La revisión independiente de las propuestas de nuevas investigaciones por parte de un CEI es una importante herramienta de gobernanza que contribuye a que se tomen las medidas apropiadas para proteger los derechos y el bienestar de los participantes.

### 2.2.1 Comunicación adecuada con los participantes

**Mensaje clave.** En todas las etapas de un ensayo clínico (antes, durante y después), se debe transmitir a los participantes del ensayo (o, cuando corresponda, a sus representantes legales) información pertinente y fácilmente comprensible, con un equilibrio cuidadoso entre la obligación de informar y el riesgo de saturación, y teniendo en cuenta el contexto clínico. La información se debe proporcionar de manera clara y en los idiomas y formatos adecuados para los destinatarios previstos. Es útil elaborar y hacer pruebas de dicha información relativa a los ensayos clínicos en colaboración con los grupos destinatarios.

Se debe destacar claramente la información que sea más importante para la toma de decisiones por los participantes y evitar que los materiales informativos y los formularios de consentimiento sean demasiado extensos.

**Por qué esto es importante.** Brindar información oportuna y pertinente a los participantes durante un ensayo facilita la investigación ética y es un beneficio tanto para los participantes como para la calidad de los resultados del ensayo. Es fundamental que los participantes potenciales o ya reclutados estén

debidamente informados, pero presentar detalles excesivos o exhaustivos puede ir en contra de este objetivo, al abrumar, confundir o desconcertar a los posibles participantes. Se debe tener cuidado de comunicarse eficazmente y propiciar toda discusión pertinente, teniendo en cuenta la accesibilidad (por ejemplo, para las personas analfabetas). En algunas circunstancias, puede ser útil suministrar la información en formatos visuales, de audio, animados o interactivos en computadora. El método particular dependerá del contexto de la investigación, lo que incluye las cuestiones clínicas, culturales o de otro tipo. Al final del ensayo, se deben poner a disposición de los participantes los principales resultados en una forma que sea accesible y comprensible. Como se explica en la sección 2.3.1, elaborar la información sobre los ensayos clínicos en conjunto con los pacientes, el público y la comunidad puede facilitar la inclusión de diversos grupos poblacionales.

## 2.2.2 Consentimiento relevante

**Mensajes clave.** En el proceso de solicitar el consentimiento para el ensayo se deben explicar claramente a los posibles participantes (o, cuando corresponda, a sus representantes legales) las razones por las cuales se está realizando el ensayo, las preguntas que se pretende responder, lo que implica para quienes participen y los posibles beneficios y riesgos de participar (12). Cuando proceda, esto debe incluir un proceso de asentimiento para quienes no tienen la capacidad de dar el pleno consentimiento, como la población infantil y otros menores de edad (56). La amplitud y naturaleza de la información que se proporciona antes y durante el proceso de consentimiento informado, así como el momento oportuno para ello, deben guiarse por el nivel de riesgos adicionales y de compromiso que implicaría la participación en el ensayo en el contexto de la atención clínica habitual que normalmente recibirían las mismas personas o sus circunstancias. La información proporcionada debe priorizar las necesidades y expectativas del posible participante y no las de la organización o las personas que realizan el ensayo. **La información para el consentimiento debe ser ampliamente accesible y de fácil comprensión (por ejemplo, en cuanto a la legibilidad), evitar la jerga legal u otros tecnicismos y ser lo más sucinta posible.** Los métodos para obtener y mantener el

consentimiento y la comunicación permanentes deben ser pertinentes para el ensayo en cuestión, teniendo en cuenta el contexto cultural y de la comunidad. Cuando proceda, pueden utilizarse mecanismos electrónicos para el consentimiento (80). El proceso de consentimiento debe facilitar el uso óptimo de los datos cuando sea posible, con el empleo de una redacción que permita la aplicación adecuada y pertinente de los datos en el futuro o el uso de muestras biológicas en la investigación (13). Cuando no sea posible participar a la vez en otro ensayo clínico, se debe justificar científicamente. También se debe explicar y justificar cuando se ofrezca algún pago por la participación en un ensayo clínico. En cambio, el reembolso de los costos que sufragan los participantes es una práctica ampliamente aceptada en muchos contextos y debe distinguirse de los pagos por participar.

**Por qué esto es importante.** El consentimiento es válido si es informado, voluntario, y se otorga de manera competente antes de ingresar en un ensayo. Hay situaciones en las que una persona no puede dar su consentimiento informado (por ejemplo, lactantes, menores o personas que carecen de la capacidad para tomar decisiones, en cuyo caso debe obtenerse el consentimiento de su tutor o representante legalmente autorizado), o en las que no es practicable debido a la premura del cuadro (por ejemplo, en casos de traumatismos o urgencias médicas, en cuyo caso debe solicitarse el consentimiento más adelante en el ensayo, si acaso el participante recupera la capacidad de otorgar su consentimiento, o de su tutor o representante legalmente autorizado, una vez que esté presente). En algunos ensayos y en ciertas situaciones individuales se puede modificar o dispensar el consentimiento explícito (14). En tales casos, la participación debe implicar riesgos y cargas adicionales mínimos en comparación con la atención habitual que un participante podría recibir fuera del ensayo. También pueden ser necesarias exenciones o modificaciones del consentimiento informado en algunos ensayos clínicos en los que la intervención se dirige a toda una comunidad (ensayos aleatorizados por conglomerados), lo que hace imposible evitar la intervención. Dichas situaciones no deben impedir necesariamente la realización de ensayos clínicos (que pueden ser el único modo de obtener información fiable sobre la mejor manera de atender ciertos problemas de salud), pero es preciso adoptar

las medidas apropiadas para velar por los derechos de las personas que participan. Los procesos de consentimiento electrónico pueden mejorar la eficiencia de los ensayos (por ejemplo, para facilitar los enfoques descentralizados o los diseños en el punto de atención).

Los datos de los ensayos clínicos también deben usarse con la eficiencia óptima a fin de reducir al mínimo el desperdicio de recursos de investigación. Participar en un ensayo clínico no debe impedir de manera automática la participación en otro. Del mismo modo, sobre la base del principio de la incertidumbre clínica, la participación en un ensayo clínico no debe penalizar indebidamente a los participantes que solicitan un seguro (por ejemplo, de viaje o médico) sin una sólida justificación científica para ello. Aunque esté justificado reembolsar los gastos a quienes participan en ensayos clínicos por su tiempo y dedicación, se debe procurar un equilibrio cuidadoso para no ejercer una influencia indebida.

### 2.2.3 Modificación del consentimiento

**Mensaje clave.** Los participantes deben ser libres de interrumpir o modificar la naturaleza de su participación sin afectar la atención habitual recibida. Siempre que sea posible y aceptable para el participante, se deben tomar medidas para determinar el significado de tales decisiones individuales y explicar su posible repercusión.

**Por qué esto es importante.** Los participantes tienen derecho a cambiar de opinión sobre si desean continuar en el ensayo en cualquier momento, pero cabe señalar que el término “abandono” (o “retiro”) puede tener sentidos diferentes para distintas personas. Puede significar desde que el participante ya no quiera recibir la intervención del estudio hasta que quiera dejar de asistir en persona a las visitas o consultas del estudio (pero quizás esté de acuerdo en que se le contacte o en que se recopile información sobre sus resultados de salud a partir de sus médicos regulares o de los sistemas de datos de salud habituales), que se dejen de analizar o de almacenar sus muestras biológicas, o que se dejen de procesar o de utilizar sus datos. Por lo anterior, es preferible evitar el término y, en cambio, tratar de aclarar con las partes interesadas el nivel de participación que desean tener y lo que quieren suspender. Si esto no se indaga adecuadamente y se

toma el retiro como el abandono total del estudio, se pueden perder innecesaria e inadvertidamente participantes del ensayo para el seguimiento total o parcial, con posibles implicaciones para la fiabilidad de los resultados, y los participantes a su vez se pueden perder aspectos del ensayo clínico que quizá les importen (como asistir a las visitas o consultas del estudio, o que se les informen los avances y los resultados).

### 2.2.4 Implicaciones de la modificación del consentimiento

**Mensaje clave.** Se deben sopesar los derechos de un participante a modificar o retirar su consentimiento para el uso de sus datos del ensayo con los requisitos científicos y éticos.

**Por qué esto es importante.** La eliminación de datos puede dar lugar a resultados poco fiables o no concluyentes, con consecuencias éticas y para la seguridad clínica de los participantes que continúan en el ensayo y de la atención de futuros pacientes. Por ejemplo, pueden pasarse por alto señales de alerta importantes. Quizá sea apropiado facilitar el análisis de los datos que ya se han recopilado para demostrar o preservar la integridad de la investigación. Las personas que participan en un ensayo y aquellas en cuya atención pueden influir los resultados de este deben tener la seguridad de que los datos son válidos y que no se han modificado de manera inadvertida, deliberada o maliciosa.

### 2.2.5 Gestión de la seguridad de los participantes individuales

**Mensajes clave.** La detección y la gestión de la seguridad de los participantes en el ensayo se deben adaptar a la población del ensayo y a lo que ya se sepa sobre la intervención. Estas perspectivas se pueden modificar a medida que surja nueva información (por ejemplo, de otros ensayos o estudios clínicos con la población pertinente). En algunas circunstancias, será apropiado excluir a ciertos grupos de personas de un ensayo si el riesgo para su salud es excesivo en proporción al posible beneficio y no puede mitigarse mediante estrategias clínicas razonables. En algunos ensayos con enmascaramiento (“ciegos”), puede haber ocasiones en las cuales conocer la intervención asignada a un participante individual podría influir

en su manejo médico inmediato. En tales situaciones, debe ser posible desenmascarar la asignación del tratamiento y comunicarla sin demora al equipo médico pertinente.

**Por qué esto es importante.** Los procedimientos utilizados para detectar, investigar y responder a eventos de salud indeseados en participantes individuales deben estar determinados por lo que ya se sepa sobre los efectos de la intervención a partir de investigaciones o usos anteriores, así como por las características epidemiológicas y clínicas subyacentes de la población destinataria del ensayo (por ejemplo, sus características demográficas, enfermedades concurrentes y cualquier intervención concomitante). Si surge información nueva en el transcurso del ensayo (por ejemplo, de otros estudios o como consecuencia del asesoramiento brindado por el comité de monitoreo de datos de un ensayo), se deben revisar los procesos y procedimientos para gestionar la seguridad de los participantes individuales, y quizá sea necesario modificarlos (por ejemplo, cambiar la naturaleza y el momento de las evaluaciones, proporcionar capacitación al personal del ensayo, brindar información a los participantes o modificar los criterios de idoneidad para participar en el ensayo).

### 2.2.6 Comunicación de nueva información pertinente para la intervención

**Mensaje clave.** En el transcurso de un ensayo, puede haber nueva información disponible (surgida del propio ensayo o de fuentes externas) que cambie sustancialmente lo que se sabe sobre los efectos de la intervención en algunos o en todos los participantes. Esta información debe comunicarse a las personas que supervisan o realizan el ensayo clínico o que participan en él y para quienes sea pertinente (por ejemplo, porque podría afectar su comprensión de la intervención o porque les obliga a tomar alguna medida). Tales comunicaciones e informes deben ser ilustrativos, oportunos y prácticos.

**Por qué esto es importante.** Los informes excesivos, irrelevantes o poco ilustrativos (en particular de casos individuales) distraen la atención de aquellos que requieren tomar medidas. A menudo es preferible

producir y distribuir actualizaciones periódicas contextualizadas que se centren en aspectos importantes de la seguridad. Estos informes también pueden hacerse llegar al comité de monitoreo de datos, para su consideración en el contexto de los datos no enmascarados que vayan surgiendo del ensayo, y a los organismos regulatorios, a fin de que analicen las implicaciones para los participantes en otros ensayos y para los pacientes de manera amplia y el público. La distribución de los informes debe hacerse en un formato y un momento que guarden proporción con las medidas que podrían requerirse y con sus destinatarios (por ejemplo, participantes, médicos y reguladores).

## 2.3 Los buenos ensayos clínicos son colaborativos y transparentes

Todas las personas involucradas en los ensayos clínicos comparten la responsabilidad de generar y mantener la confianza de las organizaciones asociadas y las comunidades clínicas colaboradoras, los participantes y el público en general. La confianza se ve socavada cuando los ensayos clínicos no son suficientemente pertinentes, justos, transparentes y respetuosos de los derechos, intereses, preocupaciones y valores de todas las partes involucradas (en especial de las personas que participan en ellos o en cuya atención influirán los resultados).

### 2.3.1 Colaboración con personas y comunidades

**Mensaje clave.** Los posibles participantes y los miembros de la comunidad respectiva aportan contribuciones valiosas al diseño, la ejecución y la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos.

**Por qué esto es importante.** La participación temprana de una amplia gama de pacientes y miembros pertinentes del público puede desempeñar un papel clave en lo siguiente: definir, perfeccionar y priorizar las preguntas de investigación; evaluar y acrecentar la aceptabilidad y viabilidad del ensayo (81); seleccionar intervenciones y resultados para los ensayos que sean pertinentes y significativos para

la población destinataria; formular el diseño y los procedimientos del ensayo; optimizar la naturaleza y la difusión de la información; y fomentar el diálogo sobre el acceso a intervenciones de atención de salud que resulten eficaces. **Es probable que trabajar en colaboración con las personas y las comunidades aumente la confianza y, al mismo tiempo, disminuya el riesgo de que se excluya a grupos importantes o de que se pasen por alto o se malinterpreten las necesidades de los grupos poblacionales o los sectores locales.** Todas las partes interesadas pertinentes deben tener la oportunidad de aprender, plantear inquietudes y hacer aportes a la planificación y la ejecución. A fin de lograr una representación amplia, se deben tomar medidas para garantizar una diversidad apropiada en dicha participación de los pacientes y la comunidad.

### 2.3.2 Colaboración entre organizaciones

**Mensaje clave.** Es importante que la interacción entre las personas de las diferentes organizaciones que intervienen en los ensayos clínicos (entre ellas las de entornos con recursos abundantes y con recursos limitados) y entre los sectores comercial, académico y de atención de salud sea justa y respete los intereses, las inquietudes y los valores de todas las partes involucradas, incluidos los participantes en los ensayos y las comunidades de las que provienen. Trabajar en colaboración con asociados y redes (ya sean locales, nacionales o internacionales; véase la sección 3.2.2) para determinar las características de un ensayo clínico que son fundamentales para su calidad y apoyar un enfoque de ejecución que sea apropiado para el entorno y el contexto puede mejorar la resiliencia y la eficiencia del ensayo.

**Por qué esto es importante.** El trabajo colaborativo lleva al intercambio de ideas y conocimientos especializados, ayuda a evitar enfoques incongruentes o prioridades sustancialmente diferentes, y puede crear o fortalecer las capacidades, maximizar el uso de los recursos y aumentar la eficiencia.

### 2.3.3 Transparencia

**Mensajes clave.** Para los ensayos clínicos se debe adoptar una postura de “ciencia abierta” siempre que sea posible. Esto implica fomentar la transparencia

en numerosos aspectos de los ensayos clínicos, como los que se indican a continuación.

- **Registro.** Se deben registrar los ensayos clínicos desde el principio en un registro de ensayos clínicos de acceso público, como los de la red de registros de la OMS (44), de conformidad con la Declaración de Helsinki de la AMM (12). Si los registros lo permiten, también se los debe actualizar con los resultados de los ensayos de manera oportuna, incluso si el ensayo se suspendió prematuramente o no cumplió sus objetivos.
- **Materiales del ensayo.** Se recomienda enfáticamente poner a disposición del público la demás información sobre un ensayo (incluidos su protocolo y otra documentación, como el plan de análisis estadístico).
- **Informes del ensayo.** Una vez finalizado el ensayo, los informes se deben poner a disposición oportunamente en un registro de ensayos clínicos de acceso público, o publicarse en una revista arbitrada, por lo general en un plazo de 12 meses (pero antes, por ejemplo como preimpresión, en situaciones de emergencia de salud pública), y deben describir minuciosamente el diseño, los métodos y los resultados del estudio de manera clara y transparente, sean cuales fueren sus resultados (82). Es tan importante publicar los resultados negativos como los positivos. Los informes de los ensayos se deben publicar siguiendo las pautas establecidas en la medida de lo posible (por ejemplo, las directrices de las normas consolidadas para la publicación de ensayos clínicos, conocidas como CONSORT por su sigla en inglés, para los ensayos clínicos aleatorizados) (83, 84), de preferencia en publicaciones de acceso abierto y arbitradas, en el contexto de otra evidencia pertinente. Puede ser útil que los informes estén disponibles en formatos que permitan que tanto el público destinatario profesional como el público lego comprendan e interpreten los resultados. La presentación de los resultados a los participantes y al público requiere enfoques diferentes de la presentación a la comunidad clínica y científica.

- **Financiamiento de los ensayos.** La información sobre las fuentes de financiamiento de los ensayos, así como las declaraciones de todo posible conflicto de intereses por parte de quienes intervienen en el diseño, la realización o la presentación de informes sobre los ensayos, deben ser fácilmente accesibles.
- **Difusión de la información.** Debe facilitarse la difusión de la información en el momento adecuado si esto resulta ético, viable y científicamente apropiado, teniendo debidamente en cuenta la protección de datos y la privacidad. Se debe elaborar un plan de gestión e intercambio de datos en consonancia con los principios de la OMS respecto a la disponibilidad pública de los datos derivados de la investigación (85), que debe ser eficaz, ético y equitativo.

**Por qué esto es importante.** La transparencia y el intercambio de conocimientos sobre las intervenciones de atención de salud contribuyen a generar más conocimientos, a establecer y mantener la confianza, y a dar certidumbre tanto a quienes intervienen en el ensayo como a quienes no. Registrar los ensayos (86) permite detectar lagunas en la investigación clínica; brinda información a los investigadores y los posibles participantes sobre los ensayos que están reclutando participantes, lo que puede facilitar el reclutamiento; y fomenta una colaboración más eficaz entre los investigadores, lo que incluye la realización de metanálisis prospectivos. El proceso puede llevar a mejoras en la calidad de los ensayos clínicos. **La comunicación oportuna de los resultados del ensayo, independientemente de cuáles sean esos resultados, es vital para orientar la investigación futura, reducir la duplicación innecesaria (que desperdicia recursos) y permitir que la atención se guíe por una base de evidencia actualizada.** Una buena comunicación también respalda los esfuerzos más amplios para fomentar las posibles colaboraciones e incrementar la participación informada en los ensayos clínicos. La transparencia de las investigaciones, difundidas en formatos diversos para que sean ampliamente accesibles a los pacientes, las comunidades y el público, es indispensable para consolidar la confianza del público en la seguridad, la calidad y la eficacia de las intervenciones y combatir la información errónea, que es perjudicial para la salud pública.

## 2.4 Los buenos ensayos clínicos están diseñados para ser viables en su contexto

Garantizar que un ensayo esté diseñado para ser realizable y para producir resultados fiables sobre los que se pueda actuar es un deber científico y ético importante. Tener en cuenta el contexto y los recursos existentes en el entorno de un ensayo propuesto puede contribuir a un diseño eficaz.

### 2.4.1 Entorno y contexto

**Mensaje clave.** En el diseño y la ejecución de los ensayos clínicos se deben reconocer e incorporar las características de los entornos en los que se llevan a cabo, incluidas las necesidades y preferencias de las comunidades en materia de salud, su capacidad de acceso a la atención de salud y su comprensión de los ensayos clínicos, según se determine mediante la participación, la consulta y el acercamiento apropiados con una gama diversa e inclusiva de pacientes y público.

**Por qué esto es importante.** Estas características, junto con la naturaleza y complejidad de la investigación, son cruciales para determinar las cuestiones éticas que están en juego y los problemas, dificultades y ventajas de realizar el ensayo en ese entorno. Es más probable reclutar un número suficiente de participantes si los ensayos clínicos son pertinentes y accesibles. Una buena participación y educación de los pacientes y el público en las comunidades respectivas contribuyen a un reclutamiento exitoso y a la adopción posterior de los resultados.

### 2.4.2 Uso de los recursos existentes

**Mensajes clave.** Los ensayos clínicos se deben adaptar para que sean realizables dada la infraestructura con que se cuenta en los entornos correspondientes. Esta planificación abarca el uso óptimo de los recursos y las instalaciones existentes, incluidos los conocimientos especializados, las aptitudes, las normas profesionales y los mecanismos de supervisión de la calidad asociados con la atención de salud habitual, sin obstaculizar indebidamente dicha atención habitual. Todas las personas que intervengan en la realización de un ensayo deben

estar calificadas por su educación, capacitación o experiencia para realizar las respectivas tareas, pero se debe reconocer que muchos aspectos de la realización de un ensayo clínico están en consonancia con la atención habitual y, por lo tanto, pueden no requerir capacitación, procedimientos o controles adicionales. Hace falta brindar capacitación o tutoría al personal de salud local y a los investigadores encargados. La capacitación del personal de salud para participar en la investigación se debe diferenciar de la capacitación de los investigadores a cargo para dirigir la investigación.

**Por qué esto es importante.** En los ensayos clínicos no se deben desperdiciar el tiempo del personal y los participantes, el uso de insumos médicos para la intervención o de otro tipo, ni la energía o los recursos ambientales. Los puntos fuertes y las medidas de protección existentes en los sistemas ordinarios no se deben duplicar ni alterar sin una justificación cuidadosa. Cuanto más se asemejen los procesos de los ensayos a la práctica habitual (para los participantes y el personal), es más probable que se ejecuten con eficiencia y eficacia y que se cometan menos errores, lo que mejorará la calidad.

## 2.5 Los buenos ensayos clínicos gestionan la calidad de manera eficaz y eficiente

Para el diseño y la realización de un ensayo de alta calidad se necesitan una toma de decisiones competente y una ejecución coordinada. La buena gobernanza y la buena gestión de la calidad de los ensayos contribuyen a lograr estos aspectos.

### 2.5.1 Buena gobernanza

**Mensaje clave.** Los ensayos clínicos deben someterse a un escrutinio suficiente para apoyar la finalización de estudios ilustrativos, éticos y eficientes, y para evitar, corregir o mitigar los problemas.

**Por qué esto es importante.** Una gobernanza eficaz y eficiente (por ejemplo, mediante un comité directivo del ensayo) contribuye a mantener la integridad científica y ética del propio ensayo y a brindar asesoramiento sobre las líneas de acción apropiadas. Debe estructurarse para permitir tanto

respuestas eficaces a los problemas que puedan surgir, en particular cuando intervienen múltiples organizaciones, como una aplicación razonablemente uniforme a lo largo del ensayo.

Los miembros de las estructuras de gobernanza de los ensayos deben tener los conocimientos especializados necesarios para examinar las funciones, responsabilidades y riesgos clave, para lo que se deben aprovechar los diversos puntos fuertes y capacidades de las partes involucradas. Se debe determinar la necesidad de que los miembros o elementos de la estructura de gobernanza sean independientes del patrocinio y de la gestión del ensayo, a la luz del riesgo de que una relación así pueda influir de manera importante (o de que se pueda tener la percepción de que influye) en su juicio y asesoramiento.

Los enfoques de gobernanza deben tener en cuenta el costo de oportunidad de las actividades asociadas, al considerar en qué medida estas podrían impedir que los participantes y las comunidades se beneficiaran de una intervención eficaz o bien prolongar el tiempo que se sigue aplicando una intervención ineficaz o peligrosa. Se deben evitar las actividades de gobernanza prolongadas o excesivas, que aumenten los costos innecesarios, disuadan de diseñar ensayos de tamaño o duración suficientes o desalienten a los médicos y a los participantes de involucrarse.

### 2.5.2 Protección de la integridad

**Mensaje clave.** Para proteger la integridad de los resultados de un ensayo es preciso asegurarse de que en las decisiones sobre su diseño, ejecución y análisis no influya el acceso prematuro a información desenmascarada sobre los resultados que vayan surgiendo. No se deben realizar análisis provisionales de datos desenmascarados sobre los resultados del estudio, a menos que se especifiquen de antemano en el protocolo o el plan de análisis estadístico, o que los lleve a cabo el comité de monitoreo de datos.

**Por qué esto es importante.** Las revisiones no programadas de datos desenmascarados sobre los resultados del estudio brindan una evaluación poco fiable en general de la relación beneficio-riesgo de las intervenciones del ensayo. Prejuzgar a partir de

una sobreinterpretación de los datos provisionales puede afectar el reclutamiento, la prestación de las intervenciones y el seguimiento, lo que pone en riesgo la capacidad del ensayo de alcanzar sus objetivos (87).

### 2.5.3 Planificación para el éxito y el énfasis en los temas que importan

**Mensajes clave.** Se debe integrar la buena calidad de manera prospectiva en el diseño y la realización de los ensayos clínicos, en lugar de tratar de detectar retrospectivamente los problemas una vez que se hayan presentado (cuando, a menudo, no se pueden corregir). Es preciso describir los ensayos en un protocolo bien articulado, conciso y viable desde el punto de vista operativo, adaptado para que sea practicable dada la infraestructura con que se cuenta en los entornos respectivos.

**Por qué esto es importante.** En lugar de pretender evitar todos los problemas posibles, el objetivo debe ser determinar los principales problemas que pudieran repercutir de manera importante en el bienestar y la seguridad de los participantes o en la toma de decisiones basada en los resultados del ensayo. Luego, los esfuerzos deben centrarse en reducir al mínimo, mitigar y vigilar tales problemas. En dicha evaluación se debe considerar el contexto del ensayo clínico y sus aspectos especiales o adicionales en comparación con la atención habitual. En términos generales, estas consideraciones se agrupan en las cuatro categorías siguientes:

- a) factores asociados con la intervención (por ejemplo, efectos adversos conocidos y posibles; enfermedades o medicamentos concomitantes que pudieran afectar la seguridad; requisitos especiales para administrar la intervención);
- b) factores asociados con las evaluaciones necesarias para alcanzar el objetivo del ensayo que no se esperarían en la atención habitual (por ejemplo, estudios diagnósticos invasivos adicionales);
- c) implicaciones en materia de recursos (por ejemplo, necesidad de estudios de imagenología o pruebas de laboratorio especializados; procedimientos desconocidos

o novedosos que requieran capacitación adicional);

- d) implicaciones éticas y relativas a la privacidad (por ejemplo, acceso a los expedientes médicos y divulgación de la información de salud a empresas farmacéuticas, investigadores o reguladores).

A continuación, se debe utilizar este proceso de evaluación para orientar la formulación de métodos que mitiguen los errores, como los procedimientos operativos estandarizados, la capacitación y el seguimiento de los ensayos. Se debe dar prioridad a los procesos que agreguen valor científico o ético a los ensayos clínicos, y evitar aquellos que no lo hagan o cuya complejidad adicional supere el beneficio.

### 2.5.4 Seguimiento, auditoría e inspección de la calidad

**Mensaje clave.** La naturaleza y la frecuencia de toda actividad de seguimiento, auditoría e inspección del ensayo deben ser proporcionales a cualquier riesgo detectado para la calidad del estudio y a la importancia que revisten para el ensayo los datos recopilados.

**Por qué esto es importante.** Las actividades adecuadas de seguimiento, auditoría e inspección de los ensayos detectan cuestiones importantes (desviaciones considerables del protocolo o cuestiones inesperadas que amenazan con socavar la fiabilidad de los resultados o la protección de los derechos y el bienestar de los participantes) y brindan la oportunidad de mejorar aún más la calidad (por ejemplo, mediante modificaciones del protocolo y los procedimientos, capacitación y tutoría del personal o información proporcionada a los participantes). Las actividades excesivas de seguimiento, auditoría e inspección y la falta de atención a los detalles que tienen un impacto considerable en el desperdicio de recursos para la calidad de los ensayos ocasionan distracción y desmotivan al personal.

**El seguimiento racional adopta un enfoque proporcional en función del riesgo y se centra en las cuestiones que marcarán una diferencia sustancial para los participantes en el ensayo y para la fiabilidad de los resultados** (por ejemplo,

el reclutamiento para el ensayo, la adhesión a la intervención asignada, el enmascaramiento y la exhaustividad del seguimiento); además sirve para fundamentar las medidas correctivas, brindar apoyo al personal y realizar mejoras. Es importante no confundir más documentación con mejor calidad. Algunos ejemplos de los métodos que se pueden utilizar son la revisión central de los datos del ensayo (incluido el análisis estadístico) y los parámetros de medición del desempeño para evaluar el desempeño del personal y de los centros; el apoyo y la tutoría presenciales o virtuales para el personal del ensayo (por ejemplo, mediante la observación de las visitas

o consultas del estudio, con el consentimiento de los participantes); y la realización de visitas a los centros y establecimientos del ensayo.

Los requisitos regulatorios, de auditoría o de inspección deben ser proporcionales y acordes con las cualidades y objetivos científicos y éticos de un ensayo clínico. En ellos se debe reconocer y evitar el costo de oportunidad de establecer requisitos irrelevantes o desproporcionados que puedan desalentar la realización o la participación en buenos ensayos clínicos diseñados para abordar cuestiones importantes.



### 3. Orientación para fortalecer el ecosistema de ensayos clínicos

Una voluntaria de salud de la comunidad asesora a una paciente en el hospital de promoción de la salud de Koo Bang Luang (Tailandia) el 17 de julio del 2020.

© OMS / Ploy Phutpheng



# 3. Orientación para fortalecer el ecosistema de ensayos clínicos

En la resolución WHA75.8 (2022) sobre el fortalecimiento de los ensayos clínicos para proporcionar evidencia de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y la coordinación de la investigación, la Asamblea Mundial de la Salud solicitó al Director General de la OMS determinar y proponer las mejores prácticas y otras medidas para fortalecer el ecosistema mundial de ensayos clínicos, examinar la orientación existente y elaborar nueva orientación sobre mejores prácticas para los ensayos clínicos según fuera necesario. Sin embargo, en la resolución no se proporciona una definición del ecosistema de ensayos clínicos, y en la actualidad no hay consenso al respecto. Por tal razón, el Director General invitó a que se hicieran aportes sobre cómo definir dicho ecosistema durante una consulta pública realizada en octubre y noviembre del 2022. Si bien no se estableció una definición universal, además de los aspectos relacionados con el diseño, la realización y la presentación de informes de los ensayos clínicos (que se comentan en la sección 2), se instó a adoptar una visión holística del ecosistema que comprendiera los siguientes elementos en relación con los ensayos:

- participación del público, los pacientes y la comunidad;
- necesidad de apoyo a largo plazo, sostenibilidad y fortalecimiento continuo de las capacidades, en particular en los entornos de recursos limitados y los países de ingresos bajos y medianos;
- equidad y justicia, con particular atención a los grupos poblacionales subrepresentados y a los países con una carga alta de enfermedad;
- enfoque sostenido del financiamiento, dejando atrás la infraestructura “proyecto por proyecto” para los ensayos clínicos;
- supervisión por parte de organismos regulatorios,

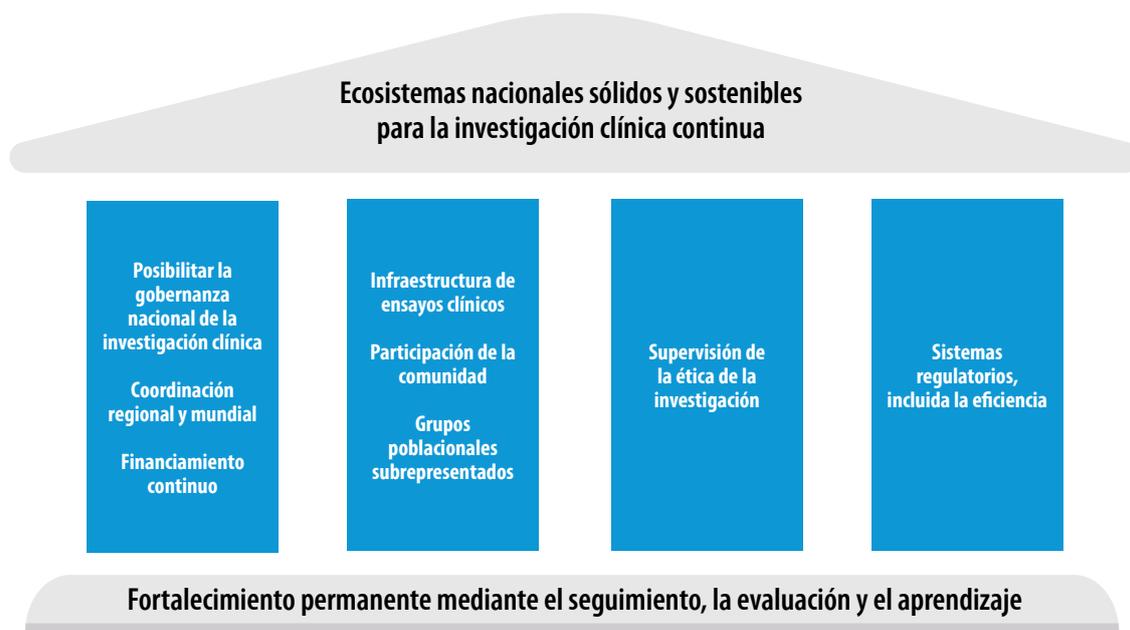
CEI, autoridades de evaluación de tecnologías sanitarias y otras autoridades nacionales pertinentes, y vinculación con ellos;

- coordinación y colaboración local, nacional e internacional, con alianzas equitativas e inclusivas para la investigación;
- intercambio de prácticas, enseñanzas, conocimientos especializados y recursos;
- perspectiva de quienes realizan revisiones sistemáticas y metanálisis y elaboran directrices basadas en la evidencia;
- investigación sobre la ejecución;
- necesidad de que los ensayos clínicos y la atención basada en la evidencia tengan un mayor arraigo en la perspectiva cultural de la sociedad.

Estos aportes se han incorporado a la orientación presentada en este documento y han dado origen a un posible modelo para un ecosistema que abarca cuatro pilares (véase la figura 1) y múltiples temas transversales, como se describe en las secciones siguientes.

## 3.1 Pilares del ecosistema de los ensayos clínicos

**Todas las partes deben apoyar la apropiación y el liderazgo locales en la investigación clínica como parte de alianzas equitativas para la investigación (88).** Para que haya ensayos clínicos eficientes y de alta calidad, es necesario que las partes interesadas intervengan activamente en el establecimiento de prioridades de investigación, el fortalecimiento de las capacidades mediante un financiamiento sostenible a largo plazo y la creación de un entorno propicio para la investigación clínica. Los programas de investigación

**Figura 1. Pilares del ecosistema de ensayos clínicos**

*Fuente:* Moorthy V, Abubakar I, Qadri F, Ogutu B, Zhang W, Reeder J, *et al.* The future of the global clinical trial ecosystem: a vision from the first WHO Global Clinical Trials Forum. *The Lancet.* 2024;403(10422):124-126. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02798-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02798-8/fulltext).

y su financiamiento se deben basar no solo en las prioridades nacionales, sino también en las regionales y mundiales, y debe haber mecanismos para actualizar las prioridades rápidamente a medida que surjan nuevos problemas de salud. La simplificación y coordinación óptimas de los procesos para aprobar los ensayos clínicos son vitales, y se debe adoptar un mecanismo interinstitucional único para la aprobación y supervisión de los ensayos clínicos, junto con procesos flexibles y proporcionales al riesgo.

Los ensayos clínicos que abordan preguntas pertinentes solo pueden llevarse a cabo si todas las partes pertinentes colaboran con las autoridades gubernamentales nacionales que coordinan la investigación en materia de salud para acordar y financiar adecuadamente las prioridades de investigación. Los procesos armonizados de aprobación de los ensayos clínicos minimizan la duplicación innecesaria, reducen los retrasos y mejoran la eficiencia.

**Los cuatro pilares clave para que el ecosistema logre estos objetivos son los siguientes:**

- **gobernanza, financiamiento y marcos normativos para la investigación clínica;**
- **sistemas regulatorios;**

- **supervisión ética; e**
- **infraestructura para la investigación clínica.**

### **3.1.1 Gobernanza, financiamiento y marcos de políticas para la investigación clínica**

#### **a) Establecimiento de las prioridades de investigación**

Como se explica en la sección 1.5.1, es de suma importancia formular una pregunta de investigación pertinente. Al establecer las prioridades para la investigación, las autoridades gubernamentales nacionales que coordinan la investigación en materia de salud debe tener en cuenta los principales determinantes de la carga de enfermedad local y las perspectivas de los pacientes y la comunidad, pero también definir la manera en que los planes propuestos estarán en consonancia con las metas regionales e internacionales más amplias a fin de maximizar el uso coordinado de los recursos disponibles y, por lo tanto, reducir al mínimo el desperdicio.

Resulta particularmente conveniente para las autoridades coordinadoras mantener vínculos activos con otras organizaciones nacionales e internacionales de investigación clínica en este contexto. También

puede ser útil hacer una relación de la evidencia y detectar las lagunas. En particular, la OMS desempeña una función clave para determinar las prioridades mundiales de la investigación en materia de salud, y ha publicado orientación al respecto (89); las organizaciones regionales vinculadas con la propia OMS a menudo establecen las prioridades regionales en materia de salud. Las partes interesadas extranjeras que deseen realizar ensayos clínicos en un país también deben procurar que sus planes estén en consonancia con las prioridades nacionales y regionales de salud, y coordinar su trabajo con las autoridades nacionales en materia de investigación sobre la salud. A la inversa, cuando los ensayos clínicos estén en consonancia con las prioridades mundiales, esas mismas autoridades nacionales tienen cierta responsabilidad de evitar la burocracia innecesaria o las ineficiencias para facilitar tales ensayos. Solo deben realizarse ensayos para la autorización local de las intervenciones que ya están autorizadas en otras jurisdicciones si hay una justificación científica sólida para ello.

Establecer prioridades con rapidez resulta particularmente importante en las emergencias de salud pública, como se destaca en la resolución WHA75.8 (2022).

#### **b) Financiamiento de los ensayos clínicos**

Una mayor inversión sostenida y el financiamiento nacional, regional e internacional son primordiales para el progreso de los ensayos clínicos. El financiamiento nacional designado es particularmente importante, ya que debe haber un compromiso de invertir en la infraestructura nacional para que cualquier base nacional pueda aprovecharse a nivel mundial. Dicho financiamiento puede plantear enormes desafíos a los países de ingresos bajos y medianos en particular, pero se necesita inversión nacional en investigación clínica para impulsar las prioridades nacionales de salud. El Consejo de la OMS sobre los Aspectos Económicos de la Salud para Todos tiene como propósito reformular la salud para todas las personas como un objetivo de las políticas públicas y garantizar que las economías y las finanzas nacionales y mundiales se estructuren de tal manera que permitan alcanzar esta ambiciosa meta (90, 91).

El financiamiento debe abarcar lo siguiente (de manera no exhaustiva): infraestructura para ensayos

clínicos (incluidos tanto los establecimientos para los ensayos clínicos como el personal; véase la sección 3.1.4); capacitación de las múltiples partes (véase la sección 3.2.4); apoyo para los registros de ensayos clínicos (véase la sección 2.3.3); y desarrollo de sistemas electrónicos y nuevas metodologías (véase la sección 3.2.7).

De manera similar al establecimiento de las prioridades de investigación, se deben tener en cuenta las perspectivas de los pacientes y la comunidad, y los financiadores nacionales de la investigación en materia salud también deben asegurarse de que el financiamiento esté en consonancia con las prioridades regionales y mundiales y establecer una coordinación adecuada con otras partes, para garantizar que las solicitudes de financiamiento sean sinérgicas. Esta coordinación contribuye a evitar la duplicación y a que las prioridades acordadas se aborden colectivamente de manera eficiente. En la actualidad faltan fuentes de financiamiento para ensayos clínicos internacionales distintas de la industria farmacéutica (que desempeña un papel crucial) y de un número muy reducido de financiadores internacionales filantrópicos o del sector público. Es necesario elaborar modelos mediante los cuales los financiadores nacionales puedan priorizar el apoyo a los elementos nacionales de los ensayos internacionales prioritarios y apoyar la infraestructura básica para los ensayos. Los financiadores deben coordinar ese financiamiento de manera eficiente para reducir la carga que esto supone para los investigadores.

Es vital que todos los financiadores comprendan que, a pesar de la importancia del financiamiento inicial para la innovación y del hecho de que algunos ensayos pequeños pueden ser valiosos cuando se realizan en el contexto correcto, los ensayos clínicos fiables y de tamaño adecuado a menudo requieren un financiamiento sustancial y sostenido a largo plazo. Por lo tanto, se debe hacer todo lo posible para oponerse al financiamiento de numerosos proyectos más pequeños, que no sean informativos y que sean a corto plazo realizados de manera aislada a expensas de aquellos que podrían abordar de manera significativa cuestiones y políticas de salud pública. Los principales beneficios se derivan de los mecanismos coordinados de financiamiento (92), incluidas las asociaciones público-privadas, las asociaciones para el desarrollo de productos y,

en algunos contextos, los mecanismos centrales o mundiales de financiamiento. El financiamiento coordinado, cuando se realiza de manera ágil, puede facilitar en gran medida los ensayos clínicos, al permitir que diferentes financiadores de la investigación se reúnan para trabajar colectivamente a favor de algo mayor de lo que cualquier financiador podría hacer en lo individual. Ya hay modelos para la coordinación de los financiadores en el ámbito de varias enfermedades. Los siguientes son algunos ejemplos: la Alianza Mundial para las Enfermedades Crónicas (GACD, por su sigla en inglés) (93), que reúne a los principales organismos internacionales de financiamiento de la investigación específicamente para abordar la carga cada vez mayor de las enfermedades no transmisibles en los países de ingresos bajos y medianos y en los grupos subatendidos que presentan disparidades en materia de salud en los países de ingresos altos; la Iniciativa de Programación Conjunta sobre Resistencia a los Antimicrobianos (JPIAMR, por su sigla en inglés) (94); la iniciativa Colaboración Mundial en Investigación para la Preparación ante Enfermedades Infecciosas (GloPID-R, por su sigla en inglés) (95); la Alianza de Países Europeos y en Desarrollo para los Ensayos Clínicos (EDCTP, por su sigla en inglés) (96), que financia la investigación clínica de herramientas médicas para detectar, tratar y prevenir las enfermedades infecciosas relacionadas con la pobreza en el África subsahariana; y el foro de financiadores de la iniciativa Asegurar el Valor de la Investigación (EViR, por su sigla en inglés) (97), cuyo objetivo es promover las prácticas de investigación relacionadas con la salud y el financiamiento de estas. En la Unión Europea, la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (98) es un ejemplo de una asociación público-privada amplia en el campo de las ciencias de la vida. Como se detalla en la sección 2.3.3, el financiamiento de la investigación clínica también debe ser transparente, por ejemplo, al estar accesible a través de portales sobre la inversión en investigación (como el Observatorio Mundial de la Investigación y el Desarrollo Sanitarios de la OMS) (99). Esta transparencia también contribuye a reducir el desperdicio de recursos para la investigación y apoyar la consonancia con las prioridades de investigación, lo que puede ser particularmente importante en los entornos de recursos limitados (por ejemplo, al revelar cuánto financiamiento se asigna a los países de ingresos altos en comparación con los países de ingresos bajos y medianos).

Todas las partes que intervienen en los ensayos clínicos son responsables de velar por su calidad mediante la adhesión a los principios fundamentales del diseño y la ejecución descritos en la sección 2, pero los financiadores también pueden actuar como guardianes de la calidad, al supeditar la entrega de financiamiento a la calidad (por ejemplo, mediante el uso de herramientas para la evaluación uniforme de los ensayos en todo el mundo). Esto incentivaría que los ensayos se diseñaran y ejecutaran bien, de manera de fundamentar las políticas y mejorar los resultados de salud, en lugar de centrarse únicamente en la cantidad de resultados generados. La asignación estratégica de fondos también podría ayudar a los financiadores a dirigir los recursos a algunas instituciones con un nivel menor de capacidad (pero con un potencial inherente), en lugar de simplemente seguir financiando instituciones bien establecidas, que no siempre son representativas de los grupos poblacionales a los que se pretende beneficiar con las intervenciones.

También se debe contar con procesos claros para acelerar la transferencia de financiamiento para la investigación durante las emergencias de salud pública, a fin de reducir al mínimo los retrasos en el inicio de investigaciones críticas. En el anexo 1 se detallan algunas consideraciones específicas ante las emergencias de salud pública. Al considerar el financiamiento, es fundamental planificar el acceso posterior al ensayo para que las intervenciones resultantes sean accesibles, asequibles y se distribuyan de manera equitativa, en particular para los grupos poblacionales subrepresentados y los de los países de ingresos bajos y medianos. De hecho, en las pautas éticas del CIOMS para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (14) se ha señalado desde hace mucho tiempo la importancia de garantizar a los participantes en los ensayos clínicos el acceso posterior al ensayo, y en el código TRUST (100) se indica que todas las partes interesadas pertinentes deben acordar un plan culturalmente apropiado para compartir los beneficios, y revisarlo periódicamente a medida que avance la investigación. Este principio debe mejorarse y ampliarse para apoyar el acceso mundial a las intervenciones de salud. La planificación debe comenzar desde el principio del proceso de investigación y desarrollo, ya que al esperar hasta después de que se desarrolle una intervención se tienen pocas oportunidades

para negociar condiciones justas para un acceso y una distribución más amplios. Los gobiernos y otros financiadores pueden facilitar este proceso si imponen condiciones concretas y exigibles cuando apoyen o financien ensayos clínicos.

### **c) Llevar a la práctica la evidencia derivada de la investigación**

Las entidades que evalúan las tecnologías sanitarias y los organismos nacionales que elaboran directrices clínicas deben participar en todo el proceso de los ensayos clínicos. Deben servir de enlace con las autoridades nacionales de coordinación de la investigación en materia de salud, los reguladores y los CEI, pero también trabajar en asociación con los usuarios finales (incluidos los pacientes, las comunidades, el público y el personal o las organizaciones de atención de salud) y aprovechar sus perspectivas. Esta cooperación permitirá garantizar que la formulación de recomendaciones en directrices u otros documentos de política lleve a la práctica los resultados de los ensayos clínicos y, por lo tanto, los beneficios para la salud pública.

Se debe hacer uso de los vastos recursos existentes sobre la toma de decisiones basada en la evidencia (101), como la red de la OMS para las políticas basadas en la evidencia que proporciona orientación sobre el traslado del conocimiento a la formulación de políticas de salud. El empleo de recursos sobre traducción del conocimiento es importante porque, incluso cuando hay evidencia firme a favor o en contra de determinadas intervenciones basada en datos de ensayos aleatorizados de alta calidad, no siempre se adopta en la práctica. Un ejemplo de ello se observó durante la pandemia de COVID-19, cuando en algunos países se generalizó el uso de intervenciones respecto a las cuales había evidencia firme de su nula utilidad (como el uso de hidroxicloroquina para el tratamiento de la COVID-19). En cambio, un ejemplo de traducción adecuada de la evidencia derivada de la investigación a la práctica clínica fue el proceso que se siguió para evaluar la utilidad de administrar corticosteroides prenatales a fin de prevenir la mortalidad en recién nacidos prematuros en los entornos de recursos limitados. Durante la elaboración de las directrices de la OMS, se detectó una laguna en la investigación porque, si bien dicha intervención se había recomendado durante mucho tiempo en los entornos de ingresos altos,

persistía una considerable incertidumbre sobre su utilidad y sus posibles efectos perjudiciales en los entornos de recursos limitados. Para abordar esta inquietud, un grupo de partes interesadas priorizó y llevó a cabo un ensayo aleatorizado bien diseñado en varios países de África y Asia. Los resultados del ensayo concordaron con un metanálisis de los ensayos realizados en los entornos de ingresos altos, lo que indicaba que la administración de corticosteroides prenatales reduce la mortalidad en recién nacidos prematuros en ambos entornos. Siguiendo las mejores prácticas, se actualizaron las directrices de la OMS con objeto de incorporar los resultados de los ensayos y toda otra evidencia reciente en la base de evidencia mundial, lo que permitió formular recomendaciones mundiales sobre el uso prenatal de corticosteroides para prevenir la mortalidad en recién nacidos prematuros (102-105). Dicha estrategia ejemplificó la integración de los procesos de elaboración de directrices con el diseño, la ejecución y la presentación de informes de los ensayos, destacando la importancia de la síntesis de la evidencia al inicio y al final del proceso de investigación.

### **3.1.2 Sistemas regulatorios**

Las autoridades regulatorias nacionales suelen actuar como el brazo ejecutivo de los departamentos gubernamentales de salud. A menudo hay acuerdos entre las dos partes con objeto de que colaboren para atender a los pacientes, el público y los contribuyentes, y de que desempeñen sus responsabilidades de rendición de cuentas de manera eficaz.

Las autoridades regulatorias nacionales son las principales responsables de la fiscalización regulatoria de los medicamentos. Por ejemplo, son responsables de aprobar el inicio de los ensayos clínicos y de autorizar la comercialización de nuevos medicamentos, a fin de garantizar que los medicamentos que se lanzan al mercado se evalúen adecuadamente y cumplan las normas internacionales de calidad, seguridad y eficacia, y que la relación beneficio-riesgo de cada medicamento sea positiva para la indicación respectiva. Por lo general, también se encargan de la farmacovigilancia (la vigilancia posterior a la comercialización) y del seguimiento de los eventos adversos de las intervenciones establecidas. Algunas de estas

autoridades son maduras y de amplia capacidad, mientras que otras tienen una capacidad mucho más limitada. Como tales, son un elemento fundamental del entorno de investigación, y para que los ensayos clínicos alcancen su pleno potencial, las autoridades regulatorias nacionales deben ser capaces de apoyarlos de manera sólida y eficiente utilizando enfoques proporcionales y en función del riesgo. Además de las autoridades regulatorias nacionales y los CEI (véase más adelante), a veces se requiere una aprobación adicional de los ensayos clínicos por parte de otros comités institucionales a nivel local.

La Secretaría de la OMS puede proporcionar asistencia técnica para la elaboración y ejecución de planes de fortalecimiento de las autoridades regulatorias nacionales, incluidos los de supervisión de los ensayos clínicos. En la *Herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos* (106) se ofrece un marco sobre el “nivel de madurez” para que los Estados Miembros mejoren el funcionamiento de sus sistemas regulatorios.

Las autoridades regulatorias nacionales deben actuar de manera oportuna, tener competencia para revisar los ensayos clínicos, ser transparentes sobre sus requisitos de presentación de documentos y brindar transparencia sobre los plazos para la aprobación de los ensayos clínicos. Los procedimientos se deben mantener bajo revisión y se debe eliminar toda burocracia innecesaria, con métodos y procedimientos que se adapten a los cambios en el panorama de los ensayos clínicos. Muchos ensayos clínicos no entrañan la generación de datos para presentarlos ante las autoridades. En el ámbito de ciertas afecciones de salud, la mayoría de los ensayos no se presentarán para autorizar la comercialización de medicamentos, como en los casos en que el centro de atención son las intervenciones sobre el comportamiento. Es importante que las autoridades regulatorias nacionales solo intervengan en los ensayos que estén dentro de su ámbito de competencia según las regulaciones locales.

### 3.1.3 Supervisión ética

Las consideraciones éticas abarcan todas las áreas de la salud, como se refleja en la amplia gama de temas de salud que abordan los documentos de orientación

de la OMS sobre la materia. Entre los documentos de referencia fundamentales para una adecuada práctica ética en los ensayos clínicos figuran la Declaración de Helsinki de 1964 de la AMM, actualizada por última vez en el 2024 (12), la Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos (Declaración de Taipéi) (13) y las *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos* del CIOMS del 2016 (14).

A nivel de país, los CEI revisan todas las investigaciones con participantes humanos, incluidas las propuestas de ensayos clínicos, y tienen autoridad para aprobarlas, rechazarlas o proponer modificaciones. Cuando proceda, también pueden suspender o dar por terminados los ensayos clínicos. Estos comités funcionan de manera independiente y tienen autonomía para tomar sus decisiones. Su integración es multidisciplinaria para que haya diferentes perspectivas, por lo cual incluyen miembros que puedan aportar perspectivas comunitarias o sociales o representar los intereses de los posibles participantes.

La Secretaría de la OMS publicó una herramienta para brindar apoyo a los Estados Miembros en la evaluación de su capacidad para una supervisión ética adecuada de las investigaciones en seres humanos relacionadas con la salud (107). En la Región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha publicado indicadores para fortalecer los sistemas nacionales de ética de la investigación (108) y una herramienta para la acreditación de los CEI (109).

Los CEI deben actuar de manera oportuna, tener competencia para revisar los ensayos clínicos, ser transparentes sobre sus requisitos de presentación de documentos y brindar transparencia sobre el tiempo necesario para la aprobación de los ensayos clínicos. Los procedimientos se deben mantener bajo revisión y se debe eliminar toda burocracia innecesaria, con métodos y procedimientos que se adapten a los cambios en el panorama de los ensayos clínicos.

**Coordinación y armonización entre organismos**  
**Dadas las múltiples partes que intervienen en las autorizaciones de los ensayos clínicos multicéntricos, se deben tomar medidas para reducir la duplicación, a la vez que se garantizan procesos de autorización rigurosos y rápidos. Los**

**sistemas de presentación paralela ante diferentes partes interesadas (por ejemplo, autoridades regulatorias nacionales y CEI), la utilización de decisiones de otras autoridades regulatorias o las revisiones conjuntas para la autorización de ensayos clínicos pueden promover la eficiencia.**

Paralelamente, todos estos sistemas requieren la adopción de procesos flexibles y proporcionales al riesgo mediante la educación y los incentivos apropiados.

La OMS respalda los esfuerzos para promover la eficiencia mediante modelos de un CEI único para los ensayos clínicos multicéntricos, cuando proceda, y recomienda seguir trabajando para impulsar los modelos de un comité único.

La OMS ya promueve la armonización regulatoria y los buenos procedimientos de utilización de decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones: se considera una buena práctica que las autoridades regulatorias tengan en cuenta y otorguen un peso significativo al trabajo realizado por otros reguladores, según proceda. Dado que los ensayos clínicos son sumamente importantes para evaluar no solo medicamentos sino también intervenciones no farmacológicas, mancomunar los conocimientos especializados en un solo organismo nacional puede optimizar el uso de los recursos.

Para la creación de estos sistemas se puede aprovechar la experiencia de las regiones que ya los han respaldado. En la Unión Europea, los patrocinadores de los ensayos clínicos pueden utilizar recurrir al Sistema de Información de Ensayos Clínicos (110) a fin de solicitar la autorización regulatoria para realizar un ensayo clínico en hasta 30 países del Espacio Económico Europeo mediante una solicitud única en línea, que incluye la autoridad regulatoria nacional, el CEI y la presentación de documentos para el registro del ensayo en un solo proceso. A partir de lo anterior y del Reglamento sobre los Ensayos Clínicos de la Unión Europea, la Comisión Europea, los directores de los organismos reguladores de medicamentos y la Agencia Europea de Medicamentos han puesto en marcha una iniciativa para transformar la manera en que se inician, se diseñan y se ejecutan los ensayos clínicos, denominada la iniciativa Acelerar los ensayos clínicos

en la Unión Europea (ACT EU) (111). Por su parte, la Autoridad de Investigación sobre Salud de Inglaterra es un organismo nacional de supervisión estratégica de la investigación, que promueve estrategias coordinadas para revisar la investigación en todo el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte por medio de un sistema integrado de solicitudes para investigación (112). Se trata de un sistema único para solicitar las autorizaciones y aprobaciones regulatorias y éticas para la investigación en materia de salud, asistencia social y atención comunitaria en el Reino Unido. Otro modelo que ha sido operativamente eficaz en la revisión coordinada de las autorizaciones para ensayos clínicos es el Foro Africano de Reglamentación de Vacunas (AVAREF, por su sigla en inglés) (113). El procedimiento de revisión conjunta de esta red está respaldado por todos los países del continente africano, con objeto de apoyar la investigación y el desarrollo y fortalecer la capacidad de supervisión de ensayos clínicos. Ofrece una plataforma para la revisión en paralelo de las solicitudes de ensayos clínicos multinacionales por parte de las autoridades regulatorias y los CEI nacionales, así como todos los CEI institucionales locales pertinentes, lo que brinda una revisión coordinada a los patrocinadores de los ensayos clínicos, con plazos acordados para la aprobación de estos. La cooperación interinstitucional también queda demostrada por el Foro para los Comités de Revisión Ética en la Región de Asia y el Pacífico Occidental (FERCAP, por su sigla en inglés). Este es un foro regional bajo el patrocinio de la Iniciativa Estratégica para el Desarrollo de Capacidades en Revisión Ética (SIDCER, por su sigla en inglés) (114), cuyo objetivo es mejorar la colaboración entre los CEI que revisan la investigación en materia de salud en esa región, como un proyecto del Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR, por su sigla en inglés) de la OMS (115).

La Coalición Internacional de Autoridades Regulatorias de Medicamentos (ICMRA, por su sigla en inglés) (116) está explorando varios enfoques para la armonización y las evaluaciones colaborativas entre organismos, con la finalidad de simplificar y mejorar la eficiencia y la coordinación de los procedimientos para los ensayos multinacionales, sin menoscabar su calidad, seguridad o aspectos éticos. Estos modelos precisan un mayor desarrollo, especialmente en

relación con el fomento de la coordinación entre los CEI, acción que requerirá inversiones en infraestructura a nivel nacional, regional y mundial.

La pandemia de infección por el VIH y algunas epidemias como las de la enfermedad por el virus del Ébola o la enfermedad por el virus del Zika pusieron de relieve la necesidad de una mayor armonización interinstitucional. En el 2020, la OMS y la OPS publicaron orientación detallada sobre la revisión rápida de los estudios por los CEI durante las emergencias de salud pública (117-119), y el modelo del AVAREF se ha utilizado con éxito en ese contexto. En el mismo año, sobre la base de las enseñanzas extraídas durante los brotes de la enfermedad por el virus del Ébola, el AVAREF publicó un documento de orientación sobre la estrategia de preparación para las emergencias (120). Más adelante, este documento se empleó con éxito para uno de los ensayos clínicos multinacionales más grandes de África, en el que participaron 13 países y varios patrocinadores. Con esta disposición para emergencias, ahora hay tres opciones para las revisiones conjuntas del AVAREF, con plazos que reflejan la repercusión en la salud pública del producto bajo investigación sobre la base de los criterios de selección.

El surgimiento de la pandemia de COVID-19 puso aún más de relieve la importancia particular de la revisión rápida de las solicitudes para ensayos clínicos y de la toma de decisiones en caso de emergencias de salud pública de importancia internacional, y como tal este tema constituye un elemento central de la resolución WHA75.8 (2022). Ya se han planteado varias iniciativas para responder a cualquier situación de este tipo. En particular, la OMS ha formulado un plan de investigación y desarrollo para las epidemias en el que se adopta un enfoque proactivo para reforzar la disposición operativa y la respuesta mundiales ante posibles epidemias y pandemias futuras, con el objetivo general de reducir el tiempo necesario para el desarrollo de contramedidas médicas seguras y eficaces, tanto curativas como preventivas. Dicho plan de investigación y desarrollo incluye orientación sobre la revisión rápida de la investigación por los CEI durante las emergencias de salud pública (véase también el anexo 1) (121). Otras iniciativas incluyen la infraestructura de Estados Unidos para ensayos clínicos en situaciones de emergencia (122) y el

informe sobre la misión de los 100 días, presentado al G7 por la Alianza para la Preparación ante Pandemias, en el que se analiza la mejor manera de reducir el impacto de toda amenaza futura (123).

La Iniciativa Trayectorias de Vida Saludable (HeLTI, por su sigla en inglés) (124) es otro ejemplo de cómo la cooperación interinstitucional puede dirigir e impulsar eficazmente la investigación de alta calidad en consonancia con las necesidades de los países. En el 2015, los organismos nacionales de financiamiento de la investigación de Canadá, China, India y Sudáfrica, con el apoyo de la Secretaría de la OMS, acordaron colaborar y brindar apoyo a los ensayos clínicos en sus respectivos países dirigidos a poner a prueba intervenciones para mitigar el riesgo de obesidad infantil y diabetes de tipo 2. Dichos ensayos se centraban en las intervenciones anteriores a la concepción y durante el embarazo y su efecto en el crecimiento en etapas iniciales de la vida, la adiposidad y los marcadores tempranos de la enfermedad metabólica. Como parte del consorcio de la iniciativa, los equipos de investigación armonizaron las preguntas de investigación, las intervenciones y la recopilación de datos y biomuestras; de esa manera, la iniciativa de investigación demuestra cómo una hoja de ruta puede optimizar la inversión en la investigación.

### 3.1.4 Infraestructura para la investigación clínica

Los ensayos clínicos eficientes y de alta calidad requieren una infraestructura adecuada, tanto física como en materia de personal. En lo posible, los ensayos deben contemplar el uso y la optimización de los recursos y las instalaciones preexistentes, incluidos aquellos relacionados con la atención de salud regular, como se describió anteriormente en la sección 2.4.2, a fin de reducir al mínimo el desperdicio en el ámbito de la investigación, propiciar el mejor uso de los fondos limitados y garantizar que no se introduzca una complejidad indebida. La democratización del acceso a la infraestructura puede facilitarse mediante el uso conjunto de los recursos. El intercambio de conocimientos especializados es vital. Los conocimientos y el fortalecimiento de las capacidades logrados mediante la realización de ensayos clínicos representan un beneficio

indirecto que va mucho más allá de la información adquirida gracias a los resultados de los ensayos en sí. Por ejemplo, pueden apoyar la continuidad de los proyectos de investigación y seguimiento al lograr que el personal del ensayo, los pacientes y las comunidades se familiaricen con los principios y dividendos de la atención basada en la evidencia.

#### a) Infraestructura física

La infraestructura física para la investigación clínica es sumamente diversa y abarca toda una gama de entornos clínicos e instalaciones de investigación, además de la infraestructura logística necesaria. Sin embargo, dos componentes clave de esta infraestructura suelen ser los laboratorios (una necesidad básica para muchos tipos de ensayos clínicos, dependiendo de la intervención evaluada) y las instituciones de investigación clínica y unidades de ensayos clínicos. Estas unidades se pueden establecer dentro de establecimientos públicos financiados por el gobierno, en instituciones académicas o en el sector privado, o funcionar como resultado de una asociación entre esos grupos. La infraestructura física también abarca el uso de sistemas electrónicos para atención de salud y tecnología digital.

La inversión en instalaciones de laboratorio permanentes y eficientes en función del costo es primordial. Entre los factores que deben tenerse en cuenta en relación con la infraestructura de laboratorio adecuada están los siguientes:

- gastos de operación del equipo;
- requisitos en materia de personal para el uso de dicho equipo;
- acreditación apropiada del laboratorio para garantizar el mantenimiento y la calibración permanentes del equipo (y, por lo tanto, la calidad);
- acceso a laboratorios centrales o de referencia, cuando proceda, para garantizar la estandarización (por ejemplo, para evaluaciones de farmacocinética y microbiología);
- medios apropiados para el almacenamiento y transporte de muestras;

- puesta en marcha y mantenimiento a largo plazo óptimos de los sistemas electrónicos de laboratorio.

Los ensayos clínicos de intervenciones en fase temprana de su desarrollo son un ejemplo particular de la necesidad de cierta infraestructura de laboratorio especializada. Algunos países africanos y asiáticos están empezando a realizar ensayos tempranos de este tipo. Por ejemplo, se realizaron estudios de las vacunas contra la enfermedad por el virus del Ébola en países de ingresos altos, pero también en comunidades de recursos limitados que no estaban registrando un brote (125), y cada vez se realizan más ensayos clínicos en etapas avanzadas de las vacunas pertinentes en países de ingresos bajos y medianos (126).

En los niveles con una menor capacidad, todos los países deben recibir apoyo para establecer al menos una institución nacional de investigación clínica que funcione bien y se centre en el diseño, la ejecución y la gobernanza de ensayos clínicos fiables y eficientes. En los niveles de mayor capacidad, es posible que ya haya varias instituciones de investigación clínica de este tipo que se hayan ampliado para especializarse en ciertas áreas temáticas o tipos de investigación sobre la salud (como ciencias biomédicas, ciencias de la implementación y ciencias del comportamiento).

Actualmente hay una considerable duplicación de la infraestructura para ensayos clínicos y una falta de coordinación entre un gran número de centros coordinadores y las unidades de ensayos clínicos, que a menudo utilizan procesos diferentes incluso cuando colaboran en los mismos proyectos. Además, las unidades de ensayos clínicos más pequeñas suelen tener dificultades para brindar seguridad laboral, capacitación y oportunidades de avance profesional, lo que puede derivar en altas tasas de rotación del personal, contratos a corto plazo, insatisfacción laboral y entornos de trabajo de baja calidad. Por tal razón, muchas de ellas no pueden contratar o retener al personal y no pueden aprovechar las oportunidades para participar en ensayos clínicos cuando se les ofrece. Esto ocurre sobre todo en las zonas rurales, regionales y remotas, donde es más difícil crear y mantener las capacidades, lo que acentúa todavía más la inequidad en el acceso. Dado lo anterior, se

reconoce ampliamente que **es necesario fomentar un cambio, de las instituciones de investigación clínica o unidades de ensayos clínicos específicas por enfermedad a otras de base amplia que tengan la capacidad para actuar en diversas situaciones, independientemente de la enfermedad**, y que luego puedan crear o trabajar con otros centros de investigación clínica en las comunidades pertinentes para responder a las necesidades de salud pública. Más adelante, estas unidades de ensayos clínicos pueden acceder a conocimientos especializados sobre determinadas enfermedades según sea necesario. Los financiadores mundiales (públicos, privados y filantrópicos) deben invertir sustancialmente en el desarrollo y el mantenimiento de tales unidades independientes de las enfermedades y en las redes de investigación clínica asociadas (véase la sección 3.2.2).

**La OMS está elaborando un marco de madurez relativo a las unidades de ensayos clínicos que puede resultar especialmente útil en los países sin sistemas preexistentes, al proporcionar una estructura definida de común acuerdo para crear esas unidades.** Se impulsará un sistema escalonado, con diferentes parámetros de medición según el propósito y la madurez funcional de la unidad, basado en criterios de consenso. Este sistema permitirá adaptar adecuadamente los criterios (por ejemplo, lo que se especifique para las unidades que sirvan como centros regionales o nacionales que apoyen ensayos más grandes diferirá de la infraestructura requerida en las unidades locales más pequeñas que alimenten a esos centros).

Debe fomentarse el acceso a la atención de salud y a los establecimientos clínicos en general para facilitar la investigación clínica e integrarla en los sistemas nacionales de atención de salud regulares en todos los entornos asistenciales (domicilio, comunidad o atención primaria, secundaria y terciaria). Incorporar los ensayos clínicos en los procesos de estudio en el punto de atención reportaría inmensos beneficios, como los siguientes:

- ahorros en los costos y ahorros derivados de una mayor eficiencia;
- integrar al personal de investigación en las diversas áreas de los sistemas de atención de

salud democratiza su participación, lo que puede llevar a una concientización y un entusiasmo mucho mayores respecto a los ensayos clínicos;

- extender las sedes de los ensayos de los grandes centros nacionales a centros locales más pequeños o incluso al hogar de los pacientes (como en los ensayos descentralizados) y “llevar los ensayos a la población” facilita el contar con muestras de mayor tamaño (y, por ende, una potencia estadística adecuada) y con una participación más amplia (y, por ende, representatividad y una mayor probabilidad de resultados significativos que mejoren la atención de los pacientes).

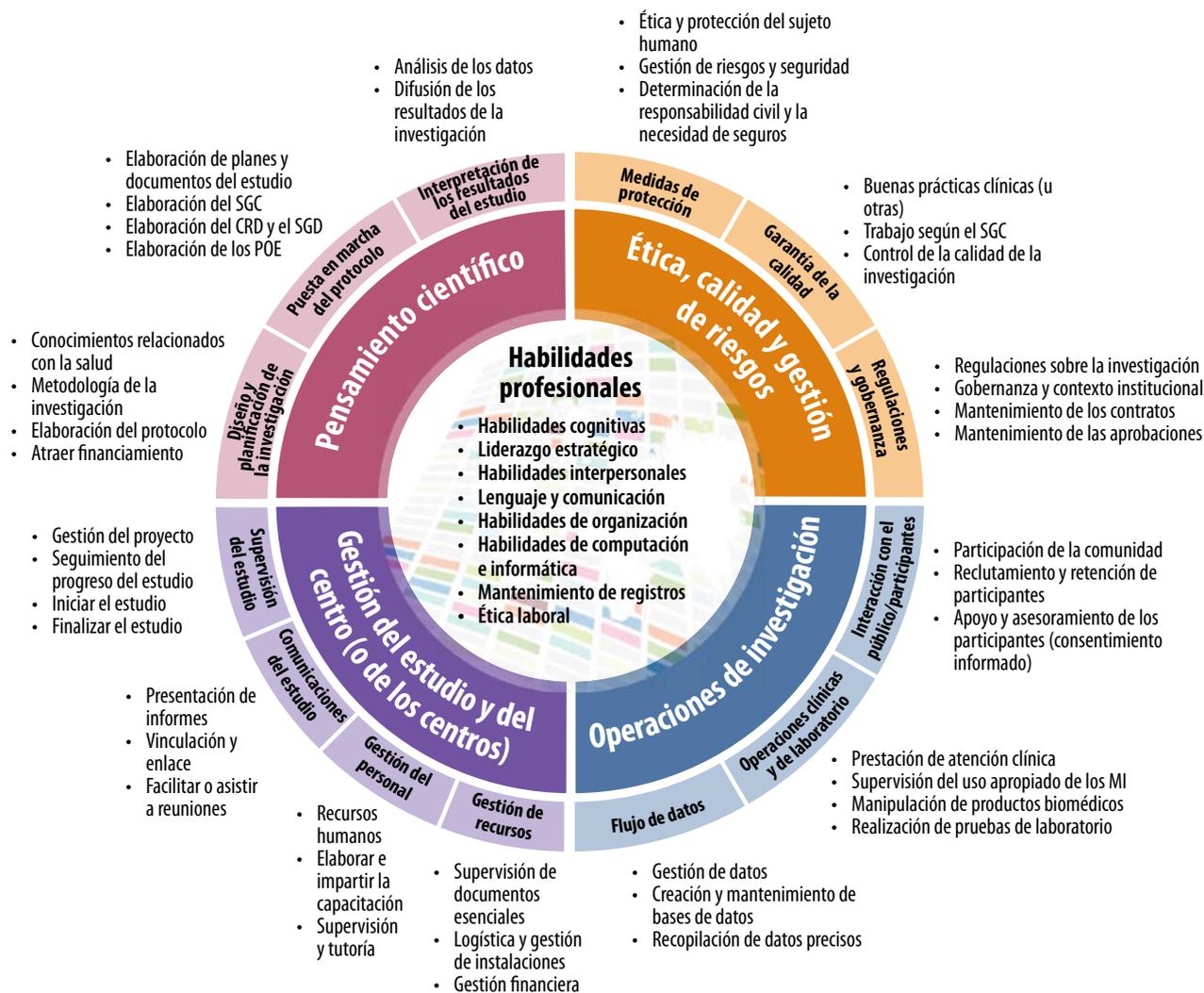
Se deben fomentar y apoyar los procesos automatizados y digitales a nivel mundial para aumentar la velocidad, la eficiencia y la transparencia de los ensayos clínicos. Crear dichos sistemas electrónicos de atención de salud permitirá la conectividad a largo plazo de la investigación. Sin embargo, estos sistemas deben ser asequibles, sostenibles y eficientes.

#### **b) Personal de los ensayos clínicos**

Un ecosistema de ensayos clínicos que funciona bien es aquel que brinda apoyo a la carrera profesional de los investigadores clínicos a través de programas locales y opciones de financiamiento para todas las etapas profesionales, incluido el liderazgo local de la investigación clínica. Es fundamental que la capacitación se centre en las consideraciones científicas y éticas clave de manera proporcional al riesgo, como se establece en la sección 2, y permita al personal adoptar enfoques innovadores de manera flexible.

En el marco mundial de competencias para la investigación clínica (127) del Programa Especial UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) (115) se indican todas las competencias que debe demostrar un equipo de investigación clínica para realizar un estudio exitoso (véase la figura 2). Cabe destacar que, además de las entidades que se muestran, también se deben tener en cuenta entidades con los atributos, las aptitudes y la capacidad necesarios para actuar como los

**Figura 2. Marco mundial de competencias para la investigación clínica**



CRD: cuaderno de recogida de datos; MI: medicamento en investigación; POE: procedimiento operativo estandarizado; SGC: sistema de gestión de la calidad; SGD: software o sistema de gestión de documentos; TDR: Programa Especial UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales.

Fuente: Programa Especial UNICEF/ PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales. Development of the TDR global competency framework for clinical research. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/250672>.

patrocinadores de los ensayos clínicos (es decir, la organización que asume la responsabilidad de iniciar, gestionar y financiar u obtener el financiamiento para los ensayos clínicos a nivel nacional y multinacional). Estos patrocinadores se necesitan además de los investigadores locales y los de centros individuales de excelencia científica, aunque puedan formar parte del recurso en cuestión.

Este marco se puede aplicar a cualquier estudio de investigación, independientemente del tamaño del equipo, el lugar, la enfermedad en la que se centre y el tipo de investigación. Sin embargo, cabe señalar que no se requieren todas las competencias en cada una de las unidades de investigación, ya que algunos

elementos (como la creación y el mantenimiento de la base de datos del ensayo) pueden ubicarse y realizarse en una unidad central de coordinación. Junto con sus herramientas de apoyo (como el diccionario de competencias conexas) (128), el marco también se utilizará para planificar las necesidades de personal para un estudio, llevar a cabo evaluaciones del personal, orientar el desarrollo profesional y crear planes de estudios para el personal de investigación.

La capacitación y la tutoría adecuadas del personal de los ensayos clínicos son vitales (véase la sección 3.2.4). Se debe prestar especial atención para abordar todo obstáculo existente para el reclutamiento y la capacitación de personas que puedan estar

interesadas en la investigación clínica, como la necesidad de un período mínimo de experiencia previa en ensayos clínicos o de ciertas cualificaciones académicas, ya que esto puede excluir a personas que serían prometedoras, especialmente aquellas con menos recursos económicos, procedentes de entornos de escasos recursos o con determinadas características demográficas.

## 3.2 Aspectos transversales del ecosistema de ensayos clínicos

Los cuatro pilares mencionados solo pueden funcionar de manera óptima si se facilitan varios otros factores comunes. Los aspectos transversales del ecosistema son los siguientes:

- participación de los pacientes y la comunidad;
- colaboración, coordinación y establecimiento de redes;
- uso de sistemas y normas comunes;
- capacitación y tutoría;
- enfoques eficientes y proporcionales al riesgo;
- sostenibilidad;
- innovación; y
- transparencia.

### 3.2.1 Participación de los pacientes y la comunidad

Como ya se describió en las secciones 1.4 y 2.3.1, la colaboración con los pacientes y las comunidades (incluidos, por ejemplo, no solo los pacientes sino los representantes de las organizaciones de pacientes, los defensores de pacientes individuales, los familiares, los cuidadores y quienes los apoyan) es vital para el ecosistema de ensayos clínicos a fin de garantizar que los ensayos se diseñen para responder a preguntas pertinentes para los grupos poblacionales a los que están destinados, fomentar la confianza, permitir la diversidad e inculcar en la población en general un sentido de la importancia de la investigación

clínica. Esto debe ser una norma e integrarse de manera apropiada en todos los ensayos. No es un extra opcional, y debe haber un ciclo continuo de intercambio y difusión de los conocimientos, en lugar de campañas esporádicas iniciadas inmediatamente antes del ensayo. Por lo tanto, es necesario generar conocimientos especializados sobre la participación entre el conjunto básico de habilidades necesarias para diseñar y realizar ensayos clínicos de manera adecuada. La falta de información sobre cómo se utilizaron los aportes o datos de los pacientes puede dar lugar a que estos cuestionen la utilidad de su participación y, más adelante, a una falta de compromiso con las oportunidades futuras, lo cual debe evitarse.

### 3.2.2 Colaboración, coordinación y establecimiento de redes

Como ya se ha descrito en la sección 2.3.2, para tener ensayos clínicos de alta calidad que ofrezcan información fiable y aborden preguntas pertinentes se requiere que todas las partes pertinentes se comuniquen y colaboren para intercambiar ideas y conocimientos especializados de manera eficaz, reducir la duplicación y la falta de coherencia en los enfoques, fortalecer las capacidades, optimizar el uso de los recursos y aumentar la eficiencia. La necesidad de mejorar la equidad en la investigación clínica también se ha puesto de relieve en el código de conducta internacional para colaboraciones equitativas en investigación o código TRUST (100), que cuenta con el apoyo de la UNESCO, y en el documento sobre buenas prácticas publicado por ESSENCE on Health Research y la organización UKCDR del Reino Unido dedicada a la colaboración sobre investigación para el desarrollo (88).

Las redes de investigación clínica y los consorcios creados en torno a determinadas disciplinas o enfermedades pueden desempeñar un papel crucial para permitir la coordinación entre las partes, acelerar la generación de evidencia de alta calidad y reducir el desperdicio. En la consulta pública que la Secretaría de la OMS realizó a fines del 2022 se reconocieron numerosas redes de este tipo. Muchas de ellas ya existen en los países de ingresos altos, como la Red Europea de Infraestructura para la Investigación Clínica (ECRIN, por su sigla en inglés) (129), la Red de Servicios de Investigación del Instituto Nacional de

Investigación sobre Salud y Atención del Reino Unido (NIHR NRD, por su sigla en inglés) (130) y el consorcio pancanadiense Acelerar los Ensayos Clínicos (ACT, por su sigla en inglés) (131), que se estableció para facilitar, optimizar y acelerar los ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad y gran impacto.

No obstante, también hay un gran número de redes en otros entornos. A nivel mundial, la Iniciativa de Investigación Clínica para la Salud Mundial (CRIGH, por su sigla en inglés) (132) y The Global Health Network (TGHN), una red para la salud mundial (133), tienen por objeto optimizar los programas de investigación clínica mediante el intercambio de métodos y procesos, la elaboración de normas y el fomento de la cooperación internacional, por ejemplo, mientras que la Red Mundial de Investigación sobre Salud Materno-infantil (64) se dedica a mejorar los resultados en materia de salud de las madres y sus hijos y a crear capacidad para la investigación en entornos de escasos recursos. La Alianza ARO para la Asociación de Naciones de Asia Sudoriental y Asia Oriental (ARISE, por su sigla en inglés) (134) promueve la investigación y el desarrollo clínicos en la región de Asia, y la Red de India para los Ensayos Clínicos y la Educación (INTENT, por su sigla en inglés) (135) es un ejemplo de la manera en que las diferentes regiones pueden colaborar en la creación de redes para ensayos clínicos independientes de la enfermedad. En Brasil, el Ministerio de Salud está estableciendo una red nacional de investigación clínica, y en la Región de África de la OMS también se han llevado a cabo importantes acciones para la creación de redes y el fortalecimiento de la capacidad de investigación, impulsadas por asociaciones estratégicas internacionales, como la Agenda de Innovación entre la Unión Africana y la Unión Europea (136). Sin embargo, los ensayos en otras regiones a menudo se ven obstaculizados por grandes deficiencias en las redes para la investigación, como se ha detectado en algunas partes de América Latina, el Caribe, Europa oriental, la Región del Mediterráneo Oriental de la OMS y partes de Asia, lo que indica que es necesario impulsar más colaboraciones e iniciativas para que la cooperación mundial alcance todo su potencial.

La colaboración con las organizaciones no gubernamentales también puede ser esencial para realizar investigaciones en zonas del mundo que son

inaccesibles para la investigación debido a conflictos o razones políticas.

Se alienta a los Estados Miembros a que consideren la posibilidad de crear plataformas para facilitar la colaboración en sus países, por ejemplo, una base de datos de todas las instituciones nacionales de investigación clínica, para que los investigadores, financiadores y otras partes que quieran asociarse con una institución en particular sepan las capacidades que existen en el país.

### 3.2.3 Uso de sistemas y normas comunes

El intercambio de datos puede ser sumamente útil en el contexto, por ejemplo, de los metanálisis. Como ya se describió en las secciones 2.1.7 y 2.1.8, **el uso de normas para los datos, plantillas comunes aprobadas para los protocolos** (por ejemplo, que comprendan elementos estandarizados como los descritos en la directriz SPIRIT sobre los elementos estandarizados para los protocolos y recomendaciones para los ensayos con intervenciones) (137) **y resultados básicos facilita una recopilación de los datos que permite consolidar los conjuntos de datos de manera más eficiente**. Para el intercambio de datos se deben tener en cuenta las preocupaciones sobre la privacidad y la seguridad de los datos, con medidas apropiadas de anonimización para eliminar toda información identificable de los pacientes. Como se menciona en la sección 2.3.3, **se debe elaborar un plan de gestión e intercambio de datos que sea eficaz, ético y equitativo, en consonancia con los principios de la OMS, según se establece en la política de la OMS sobre el intercambio de datos para fines de investigación** (85).

### 3.2.4 Capacitación y tutoría

**Es necesario invertir en la educación y la capacitación en todas las regiones, mediante módulos de capacitación que sean accesibles en términos prácticos y económicos y estén adaptados a sus fines**. Hace falta ampliar la comprensión básica que tienen todas las partes involucradas en los ensayos sobre los principios metodológicos fundamentales del diseño, la ejecución y la presentación de informes (incluidos los enfoques

proporcionales en función del riesgo y los de "calidad desde el diseño"), así como las consideraciones éticas clave para los ensayos clínicos. Esto ayudaría a evitar una mentalidad de "islas", reducir la duplicación de esfuerzos y minimizar los malentendidos sobre las solicitudes para los ensayos. La capacitación debe dirigirse a todos los niveles de la infraestructura de ensayos clínicos, no solo a las unidades de ensayos clínicos establecidas. Es preciso capacitar no solo a los investigadores de los ensayos, sino también a quienes se encuentran en entornos comunitarios (a fin de empoderar a los investigadores y profesionales de la salud locales); los grupos de defensa o participación de los pacientes; los coordinadores y directores de investigación; los miembros de los CEI y las personas de los organismos regulatorios; así como a los investigadores más jóvenes, especialmente los de los entornos de recursos limitados.

La capacitación y la inversión sólidas en metodología y capacidad estadísticas y en gestión de datos clínicos son fundamentales para fortalecer las capacidades destinadas a los ensayos clínicos. Deben facilitar las estimaciones apropiadas del tamaño de las muestras, lo que llevaría a tener menos ensayos, más grandes y bien diseñados, y daría mayor claridad sobre cuándo son apropiados los ensayos pequeños para situaciones específicas.

La capacitación especializada y personalizada, en particular para el liderazgo local de los ensayos clínicos, es crucial dado el predominio actual de los ensayos internacionales dirigidos desde los países de ingresos altos. Se deben promover los sistemas formales e informales de aprendizaje entre pares y de tutoría, que permitan a los centros más pequeños beneficiarse de los centros nacionales o regionales de excelencia y a los investigadores jóvenes aprender de otros más experimentados, a fin de mejorar aún más la solidez y la eficacia de la educación en materia de ensayos clínicos. Tales sistemas permitirán la transferencia de habilidades y oportunidades para el desarrollo profesional, en consonancia con los principios de las alianzas equitativas.

Otra necesidad urgente es promover la comprensión y la adopción de diseños innovadores para los ensayos, incluidos los diseños de plataformas adaptativas y por conglomerados.

Será indispensable contar con un marco reconocido internacionalmente de herramientas de capacitación por competencias y de evaluación de la madurez para evaluar el autoaprendizaje, a fin de permitir el desarrollo continuo y la evaluación de las necesidades en materia de capacitación de todo el personal que interviene en la investigación clínica. Ya hay algunas herramientas de este tipo en otros contextos: por ejemplo, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos han colaborado con la OMS, la Red Mundial de Grupos Técnicos Asesores Nacionales sobre Inmunización (NITAG GNN) y el Grupo de Trabajo para la Salud Mundial (TFGH) en la elaboración de un instrumento de evaluación de la madurez para dichos grupos técnicos asesores (138, 139).

Se podría fomentar la comprensión de los ensayos clínicos por parte del público en general si se promoviera que en los planes de estudios nacionales de las escuelas se incluya información básica al respecto.

### 3.2.5 Eficiencia

Como se menciona en las secciones 1.4, 2.1.8 y 3.1, para mejorar la calidad y la eficiencia de los ensayos clínicos es fundamental alejarse de la mentalidad tradicional de aversión al riesgo y adoptar enfoques proporcionales al riesgo. Esto puede promoverse mediante la educación y los incentivos apropiados para adoptar dicha metodología.

### 3.2.6 Sostenibilidad

**Es absolutamente indispensable que cualquier inversión en el ecosistema de ensayos clínicos se haga después de evaluar la asequibilidad, equidad y sostenibilidad a largo plazo de todos los sistemas, la infraestructura y el personal.** También es necesario considerar cuidadosamente el impacto ambiental de los ensayos clínicos y tomar medidas para fomentar las prácticas responsables en relación con el clima y el medioambiente (140).

### 3.2.7 Innovación

La inversión en la innovación ofrece una oportunidad importante en el caso de los ensayos clínicos, algo que reconocen cada vez más numerosas partes

interesadas, como instituciones académicas, reguladores, CEI, financiadores y la industria. Se necesita tecnología digital, en particular para establecer sistemas electrónicos de atención de salud asequibles y sostenibles, a fin de mejorar la eficiencia y permitir la conectividad de la investigación a largo plazo. Siempre que sea posible, se deben automatizar los procesos para mejorar no solo la rapidez de los ensayos clínicos sino su transparencia. La tecnología también puede mejorar la calidad de los ensayos al incorporar controles integrados para ciertas variables. El uso adecuado de la tecnología que emplea la inteligencia artificial, como el análisis avanzado de datos, la automatización, las aplicaciones mejoradas para teléfonos celulares, los biosensores portátiles y los dispositivos conectados, permitirá mejorar la eficiencia y ampliar el alcance de los resultados. Las herramientas de búsqueda y los servicios de emparejamiento que aprovechan la inteligencia artificial también pueden ayudar a conectar eficazmente a los pacientes con los ensayos clínicos apropiados, un paso que podría promover la equidad y la inclusión en materia de salud. A medida que las aplicaciones de inteligencia artificial avancen rápidamente, será esencial que el ecosistema de ensayos clínicos permita las mejoras y eficiencias que aportarán esta y otras tecnologías. Para ello será necesario un enfoque ágil por parte de los investigadores y los organismos regulatorios a fin

de permitir los avances y mitigar al mismo tiempo los riesgos.

**Es necesario propiciar la exploración y la adopción más amplias de diseños más diversos para los ensayos (como los diseños de plataforma, adaptativos y por conglomerados), aplicables en una variedad de entornos, y de diseños descentralizados o en el punto de atención que puedan integrarse en la atención habitual (141).**

El campo de la farmacogenómica ofrece la posibilidad de una atención más personalizada, mientras que las técnicas de modelización o los grupos de control sintéticos o basados en datos contribuyen a facilitar los ensayos clínicos en ciertos entornos.

Estas innovaciones son imprescindibles, pero se debe garantizar que contemplen las consideraciones científicas y éticas clave para los ensayos clínicos descritas en la sección 2.

### **3.2.8 Transparencia**

Como ya se mencionó en la sección 2.3.3, la transparencia en relación con los múltiples aspectos de los ensayos clínicos es indispensable para mejorar la eficiencia, fomentar la confianza y facilitar el intercambio adecuado de datos.

## 4. Conclusión

El técnico de laboratorio Babikr procesa unas muestras en el laboratorio del Centro para el Tratamiento del Cólera (CTC) en Gedarif (Sudán) el 23 de octubre del 2023.

© OMS / Ala Kheir



## 4. Conclusión

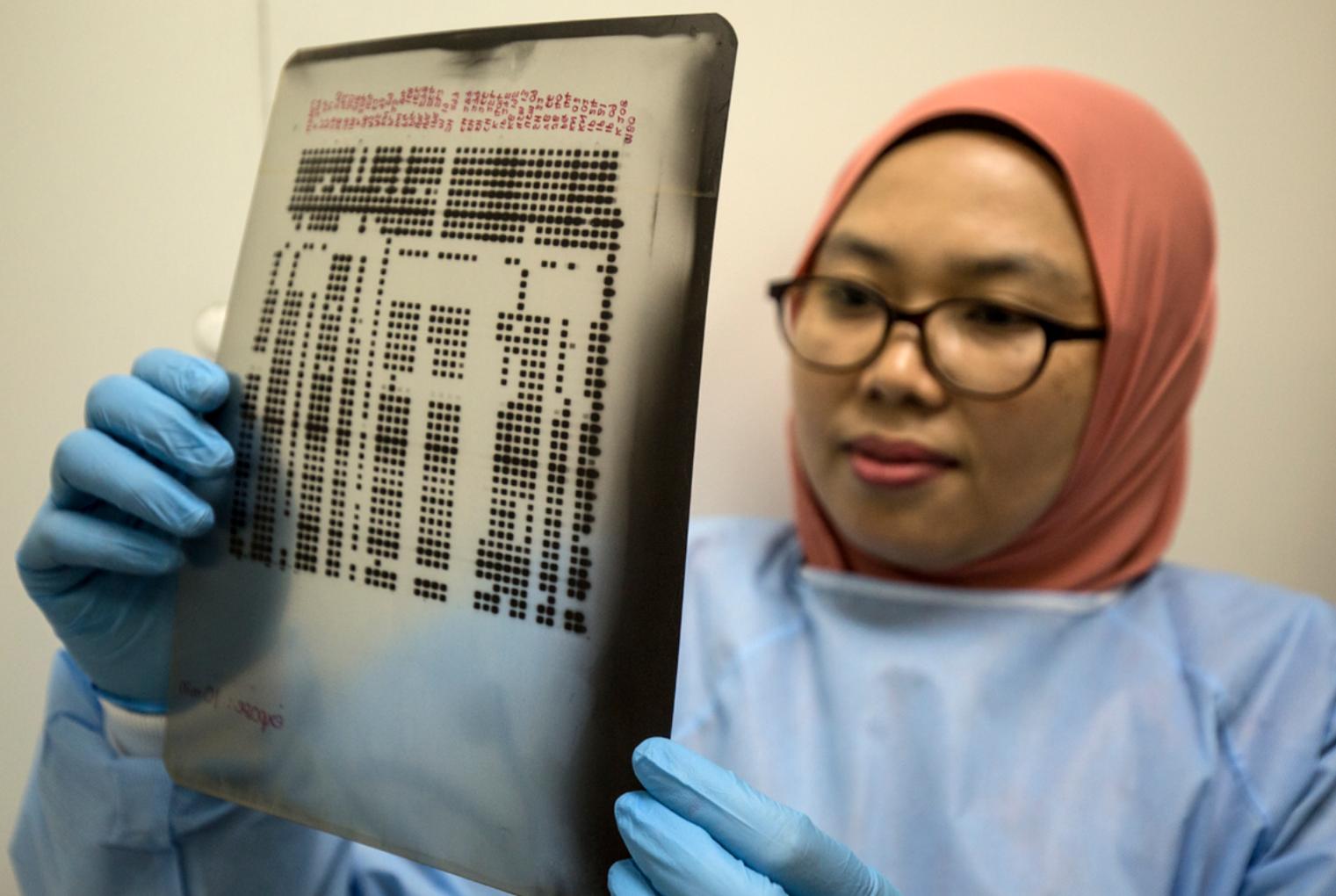
**Los ensayos clínicos pueden transformar la atención de salud y la calidad de vida en todo el mundo.** Para lograr su pleno potencial, deben ofrecer información fiable, ser éticos y eficientes, y responder a preguntas de importancia científica y pertinentes para los grupos poblacionales a los que se pretende beneficiar. Este objetivo puede lograrse si se plantean preguntas de investigación pertinentes; si se aplican

el diseño, la ejecución, el seguimiento y la auditoría de los ensayos clínicos en función del riesgo y de manera proporcional a este; y con el fortalecimiento del ecosistema mundial de ensayos clínicos. A su vez, todo esto requiere entablar una asociación con los pacientes y sus comunidades, un financiamiento equitativo y sostenido, y una colaboración a escala mundial.

# Anexos

Una tecnóloga de laboratorio examina un análisis de espigotipificación para la investigación de conglomerados de tuberculosis en el Laboratorio Nacional de Referencia de Tuberculosis.

© OMS / Ahmad Yusni



# Anexo 1. Disposiciones para el financiamiento y la aprobación rápida de los ensayos aleatorizados para generar buena evidencia en situaciones de emergencia

Dada la posibilidad de que las emergencias de salud tengan profundas repercusiones sociales adversas, incluidas la muerte o secuelas a largo plazo en las personas con infección por una enfermedad de nueva aparición, es un imperativo ético garantizar que se genere información nueva durante las emergencias de salud pública. Puede haber pocos datos o ninguno sobre la seguridad y la eficacia de las intervenciones preventivas o terapéuticas. Como se subraya en la resolución WHA75.8 (2022), los ensayos clínicos sustentan la generación de información fiable sobre la seguridad y la eficacia de las intervenciones, tanto en tiempos normales como en emergencias.

Una enseñanza clave extraída de la pandemia de COVID-19 es que, en tiempos normales, deben idearse procedimientos de emergencia para los ensayos clínicos que puedan activarse rápidamente en las situaciones de emergencia a fin de facilitar una respuesta ágil a gran escala que satisfaga las necesidades apremiantes de salud pública (142).

Por lo tanto, un aspecto del fortalecimiento de los ecosistemas de ensayos clínicos es incluir las disposiciones apropiadas que permitan realizar las siguientes actividades tan pronto como la OMS o las autoridades nacionales declaren una emergencia de salud:

- acuerdo rápido sobre las prioridades de investigación, incluidas las que requieren ensayos clínicos;
- coordinación y colaboración de las partes interesadas para permitir el diseño o la activación de protocolos maestros preexistentes ya aprobados;
- inicio y realización de buenos ensayos clínicos y presentación de los informes correspondientes lo más rápido posible;
- traducción de los resultados en decisiones de política por parte de los reguladores y las autoridades de salud pública.

Estos puntos requieren que quienes intervienen en los ensayos clínicos sigan buenas prácticas en materia de financiamiento y procedimientos regulatorios y éticos durante las emergencias, incluida la reafirmación de las disposiciones para los tiempos normales que también se aplican durante las emergencias. A continuación se describen los puntos clave señalados en la resolución WHA75.8 en relación con esto.

## A1.1 Financiamiento de las investigaciones durante las emergencias de salud pública

La puesta en marcha de nuevos contratos de financiamiento para los investigadores ante una emergencia de salud puede llevar a retrasos en el inicio de investigaciones prioritarias. Por lo tanto, es preferible contar con acuerdos de antemano para que el personal pueda redistribuirse rápidamente a la realización de ensayos clínicos y otras investigaciones en las emergencias. Los convenios permanentes sobre las redes y los protocolos maestros acordados previamente con disposiciones para las emergencias pueden acortar en gran medida los plazos.

Los financiadores deben impulsar el uso de protocolos estandarizados para la recopilación de datos, que permitan consolidar los datos sobre las intervenciones y los resultados de varios ensayos al examinar la evidencia. Los protocolos de los ensayos clínicos deben estar bien diseñados y ejecutados, como se describe en la sección 2.

Los financiadores deben exigir la inscripción en un registro de ensayos clínicos de acceso público dentro de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP) de la OMS u otro registro que cumpla sus normas.

Asimismo, según proceda, deben promover las medidas para facilitar la difusión oportuna de los resultados interpretables de los ensayos clínicos, tanto positivos como negativos, en consonancia con la declaración conjunta de la OMS sobre la divulgación pública de los resultados de los ensayos clínicos, incluido el registro de dichos resultados en un registro de ensayos clínicos de acceso público dentro de la ICTRP, y alentar la publicación oportuna de los resultados de los ensayos, de preferencia en una publicación de acceso abierto.

Además, los financiadores deben promover que los resultados de los ensayos clínicos se traduzcan de manera transparente en directrices clínicas, cuando proceda, incluida la comparación en materia de eficacia con las intervenciones existentes, sobre la base de una evaluación exhaustiva.

Los financiadores deben explorar medidas durante las emergencias de salud pública de importancia internacional para instar a los investigadores a que transmitan rápida y responsablemente los resultados interpretables de los ensayos clínicos, incluidos los resultados negativos, a los organismos regulatorios nacionales u otras autoridades pertinentes, entre ellas la OMS, para la elaboración de directrices clínicas y la inclusión en la lista para uso de emergencia, a fin de apoyar la toma rápida de decisiones regulatorias y la adaptación de las directrices clínicas y de salud pública a la emergencia, según corresponda, así como la divulgación, incluida la publicación previa a la impresión.

## A1.2 Apoyo para la toma rápida de decisiones por los organismos regulatorios en las situaciones de emergencia

En la resolución WHA75.8 (2022) se insta a que los Estados Miembros, “de conformidad con sus contextos y marcos jurídicos y regulatorios nacionales y regionales y según proceda”, puedan “prestar apoyo a mecanismos nuevos y existentes con miras a facilitar rápidos procesos decisorios y normativos durante emergencias de salud pública de importancia internacional, de modo que:

- a) los ensayos seguros, éticos y bien diseñados se puedan aprobar y desarrollar rápidamente;
- b) los datos de los ensayos clínicos se puedan evaluar sin dilación, por ejemplo, mediante el procedimiento de inclusión en la lista de uso en emergencias de la OMS, y se puedan autorizar inmediatamente las intervenciones sanitarias consideradas seguras y eficaces.

Los organismos regulatorios, ya sean los que se centran en la ética de la investigación o en la autorización para la comercialización de medicamentos y productos de salud, solo pueden responder rápidamente en las emergencias si tienen los recursos y la capacidad adecuados. Por lo tanto, es esencial que se proporcionen recursos para contar con personal capacitado en los organismos regulatorios, incluidos los que se ocupan de la ética de la investigación, una área que a veces se descuida al considerar el fortalecimiento de la capacidad de investigación.

En el contexto de las emergencias de salud, los Estados Miembros deben contar con un proceso de revisión rápida de las solicitudes para ensayos clínicos por parte de las autoridades regulatorias nacionales y los CEI.

Los ensayos clínicos que se consideren una prioridad nacional deberían ser revisados y aprobados por un solo CEI en un país, evitando las revisiones paralelas excesivas por parte de varios CEI en el mismo país, y el proceso de revisión rápida debería proporcionar orientación sobre cuál será el CEI que se ocupará de la supervisión en el país.

### **A1.3 Orientación detallada de la OMS para compartir los resultados de las investigaciones**

Durante las emergencias de salud pública de importancia internacional, se deben explorar otras medidas para alentar a los investigadores compartir de manera rápida y responsable los resultados interpretables de los ensayos clínicos (por ejemplo, mediante la publicación previa a la impresión) con los organismos regulatorios nacionales u otras autoridades pertinentes, entre ellas la OMS, para la elaboración de directrices clínicas y la inclusión en la lista de uso en emergencias. Esto a su vez apoyará la rápida toma de decisiones regulatorias y la adaptación de las directrices clínicas y de salud pública a la emergencia, según corresponda (121).

# Anexo 2. Recomendaciones para los Estados Miembros, los financiadores de la investigación y los investigadores

Estas recomendaciones se refieren a los ensayos clínicos para cualquier enfermedad o afección de salud y para cualquier propósito (véase el apartado sobre el “Alcance”). Todas las recomendaciones<sup>1</sup> que se indican a continuación tienen por objeto permitir la investigación clínica fiable, informativa y pertinente a nivel local en todos los entornos (incluidos los entornos de recursos limitados), con una distribución justa de las responsabilidades, las cargas y los beneficios. Se han agrupado por público destinatario y se han dividido en recomendaciones de alto nivel y recomendaciones específicas por tema. Si bien las recomendaciones para el propio grupo del lector serán de su mayor interés, las que se dirigen a otros grupos pueden facilitar la comprensión de las perspectivas de las demás partes interesadas y, por lo tanto, promover un trabajo colaborativo exitoso.

## A2.1 Recomendaciones de alto nivel

### A2.1.1 Para los Estados Miembros y las autoridades regulatorias

Los destinatarios podrían ser los ministerios pertinentes (como los que se ocupan de la salud o la ciencia), las autoridades encargadas de regular los productos para la salud y los organismos encargados de la revisión científica y ética de los protocolos de investigación.

Si los Estados Miembros y las autoridades regulatorias desean tomar medidas para crear un entorno propicio para la investigación, deben considerar algunas o todas las medidas recomendadas que se mencionan a continuación:

- a) invertir en un entorno de investigación sostenible en términos de infraestructura general, seguridad, infraestructura de los sistemas de salud, equipo y recursos humanos, y apoyar el establecimiento o mantenimiento de centros y redes para realizar investigación clínica;
- b) procurar mejorar la eficiencia de las autoridades regulatorias y los CEI para la supervisión de los ensayos clínicos, simplificar los procedimientos siempre que sea posible y apropiado, y adoptar un enfoque proporcional que equilibre el rigor de la revisión con los riesgos planteados por la investigación propuesta;
- c) generar incentivos y oportunidades para involucrar y capacitar a nuevos investigadores y para establecer y mantener centros de investigación, e informar a los investigadores locales sobre las opciones donde se puede obtener financiamiento para la investigación clínica;
- d) aclarar los requisitos regulatorios, evitando la incertidumbre jurídica, y armonizarlos con los de otros países; detectar los obstáculos innecesarios y reducir la burocracia; acortar los plazos de la revisión regulatoria y de la ética; y apoyarse en las decisiones de otras autoridades siempre que sea posible;
- e) establecer y hacer cumplir regulaciones eficaces para la revisión ética; garantizar una protección adecuada en la investigación de las personas subrepresentadas y en situación de vulnerabilidad (que

---

<sup>1</sup> Adaptado de la orientación del CIOMS (10). La OPS también ha elaborado recomendaciones sobre la base de la experiencia regional en la pandemia de COVID-19 (142).

no implique su exclusión), de manera que no se les impida el posible acceso a intervenciones seguras y eficaces;

- f) brindar apoyo al establecimiento de plataformas para que los investigadores colaboren con los representantes de los pacientes y las comunidades (por ejemplo, juntas asesoras de la comunidad), y solicitar y considerar los planes formales de comunicación como parte de las solicitudes para estudios clínicos;
- g) invertir en un diálogo constructivo con las partes interesadas, entre ellas los pacientes y las comunidades, sobre las prioridades y los métodos de investigación para generar evidencia pertinente, incluidos los miembros de grupos poblacionales subrepresentados como la población infantil, y vincular los resultados de la investigación con la ejecución, según corresponda, en los sistemas nacionales de salud para avanzar en la prestación de atención de salud basada en la evidencia.

### A2.1.2 Para los investigadores

Los investigadores podrían comprender a los investigadores de instituciones académicas, del sector de atención de salud, de organizaciones que realizan investigación por contrato y de entidades no comerciales.

Los investigadores nacionales e internacionales tienen la obligación de actuar de manera responsable y transparente, así como de generar confianza pública en la utilidad de la investigación clínica para los grupos poblacionales en los que se realiza. Por lo tanto, deben:

- a) comprender y respetar el contexto local, por ejemplo, los aspectos sociales y culturales, los sistemas de salud, los equipos e instalaciones de laboratorio, las tecnologías analíticas, las capacidades científicas y administrativas, así como las características epidemiológicas y genéticas locales de las enfermedades de la población;
- b) tener como objetivo la generación de capacidad de investigación sostenible en los entornos de recursos limitados;
- c) centrarse en las características clave de los ensayos bien diseñados y ejecutados, como se describe en la sección 2 del presente documento;
- d) involucrar a los participantes del estudio y a las comunidades locales a lo largo de toda la investigación, desde una etapa temprana del diseño del estudio, para garantizar que la investigación aborde preguntas significativas para ellos y se adhiera a normas éticas estrictas (lo que contribuirá a generar resultados pertinentes y facilitar que se traduzcan en beneficios para la salud, justificando así la carga del estudio para la población local) y no desviar recursos de sistemas locales de atención de salud ya sobrecargados;
- e) planificar de antemano cómo comunicarse e interactuar, a lo largo de todas las fases de la investigación clínica, con las partes interesadas de la comunidad, como los participantes, sus parejas y familias, los líderes comunitarios, tradicionales y religiosos o las juntas asesoras; y ser transparentes sobre los objetivos e intereses de todas las partes involucradas;
- f) asegurarse de que todo proyecto de investigación clínica tenga preguntas de investigación justificadas científicamente, con diseños de estudio y métodos de recopilación de datos que sean suficientemente eficientes y sólidos para generar evidencia de calidad y, cuando sea pertinente, contribuir a revisiones sistemáticas que sustenten las políticas y directrices;

- g) cuando sea factible, integrar las actividades del ensayo en el trabajo de los puntos de atención para simplificar la realización del ensayo;
- h) considerar el uso de diseños innovadores y adaptativos para los estudios y de tecnologías digitales novedosas (por ejemplo, pruebas en el hogar, expedientes médicos electrónicos e inteligencia artificial) cuando tales métodos disminuyan la complejidad y la carga para los participantes y apoyen la generación de evidencia fiable;
- i) invertir en la integridad de los datos científicos, en la transparencia y en la confidencialidad de los datos personales en todas las fases de la planificación, puesta en marcha y ejecución del estudio, incluida la difusión de los resultados del estudio y la presentación de informes, teniendo debida cuenta de las directrices pertinentes;
- j) garantizar la inclusión adecuada de los miembros de los grupos poblacionales subrepresentados, como la población infantil, las mujeres durante el embarazo y la lactancia, y las personas mayores;
- k) consultar o realizar una revisión de los datos y la bibliografía sobre el tema de investigación propuesto para obtener datos pertinentes para el entorno de investigación previsto, de manera que toda investigación nueva se base en los conocimientos existentes. Las capacidades de síntesis de la evidencia son un aspecto esencial de la investigación, y deben aplicarse antes de realizarla y después de concluirla.

### A2.1.3 Para las organizaciones internacionales y los financiadores

Las organizaciones que inician o financian la investigación ejercen una influencia considerable en la formulación de políticas y prácticas. También deben supervisar los recursos económicos desembolsados, garantizar una gestión presupuestaria eficaz y, cuando sea necesario, fortalecer las capacidades al efecto. Se insta a estos grupos a que combinen sus recursos de manera sinérgica y apoyen la creación y el mantenimiento de las capacidades para la investigación clínica mediante las siguientes estrategias recomendadas:

- a) priorizar la investigación que responda definitivamente a las preguntas importantes y sea pertinente para el entorno particular y los sistemas de atención de salud de las comunidades implicadas;
- b) apoyar las políticas y coaliciones multifuncionales (incluidas las alianzas público-privadas o las alianzas para el desarrollo de productos) que faciliten un entorno propicio para invertir y participar en investigaciones clínicas locales que generen información fiable;
- c) apoyar el establecimiento y mantenimiento de sistemas y coaliciones multinacionales funcionales, eficientes y eficaces para la supervisión regulatoria y de la ética de la investigación clínica;
- d) educar, empoderar y apoyar a las organizaciones y comunidades de pacientes para que comprendan la utilidad de la investigación clínica;
- e) establecer acuerdos que alienten decididamente la colaboración abierta y el intercambio de datos mediante la tecnología de la información y los registros de salud electrónicos, evitando la fragmentación de los esfuerzos y la capacidad de investigación, y apoyar la difusión de la información y los resultados de los estudios.

## A2.2 Recomendaciones específicas por tema

En esta sección, los símbolos indican los siguientes grupos:



Estados Miembros  
y autoridades  
regulatorias



Investigadores



Financiadores

### A2.2.1 Crear un entorno propicio para los ensayos clínicos



Se insta a los Estados Miembros a crear un entorno propicio para la investigación en materia de salud, incluidos los ensayos clínicos, y a reconocer los beneficios que esto reportará a la calidad de los sistemas y los profesionales de salud, y a la salud (y la situación económica) de las personas a las que atienden.



Los financiadores e investigadores deben colaborar con las autoridades de los Estados Miembros para facilitar la participación del público y su comprensión de la utilidad de la investigación para la salud, incluidos los ensayos clínicos.



Los organismos internacionales y los actores no estatales que presten ayuda en zonas de conflicto deben estar abiertos a la necesidad de realizar o facilitar investigaciones que beneficien a las personas afectadas por los conflictos y la discriminación, al tiempo que se mantienen imparciales y tienen buen cuidado de apoyar y no socavar las iniciativas locales pertinentes en materia de salud.



La comunidad mundial debe plantear y poner a prueba nuevos modelos que puedan utilizarse con éxito en la lucha contra la corrupción en el ámbito de la salud mundial, y los financiadores deben apoyar este esfuerzo.



Todas las partes interesadas deben reducir activamente la burocracia innecesaria, garantizar la transparencia —por medios que incluyan la divulgación de los conflictos de intereses— y la rendición de cuentas en sus operaciones, y fortalecer las capacidades de gestión y contabilidad cuando sea necesario.



Los ministerios de salud deben procurar fortalecer los procesos regulatorios y mejorar la eficiencia por medios como la asignación de financiamiento adecuado y la aclaración de las incertidumbres jurídicas, entre otros. Se deben impulsar los acuerdos para realizar ensayos clínicos, el uso de plantillas uniformes comunes para los acuerdos de transferencia de materiales y datos y otros mecanismos que permitan a los investigadores alcanzar los objetivos de los estudios en los plazos acordados, al tiempo que se respetan las directrices nacionales.



Los investigadores deben mejorar su comunicación con las comunidades locales, incluidos los responsables de las políticas y los médicos, respecto a los posibles beneficios de la investigación clínica.

## A2.2.2 Crear infraestructura y capacidad para la investigación



Los Estados Miembros, las organizaciones internacionales y los patrocinadores deben proporcionar apoyo a la creación de estructuras locales para las carreras profesionales en investigación, así como los planes de capacitación en materia de ética de la investigación, metodología de la investigación, análisis estadístico, práctica de la investigación y gestión de datos clínicos.



Los Estados Miembros, las organizaciones internacionales y los patrocinadores deben invertir en la generación y el mantenimiento de la infraestructura local de laboratorio y los recursos para el almacenamiento de muestras, así como en la capacidad en materia de personal conexo, para apoyar los ensayos clínicos siempre que sea posible. Se debe fomentar y apoyar la participación en sistemas externos de garantía de la calidad.



Los investigadores y los financiadores deben procurar el trabajo conjunto y el intercambio de experiencias, métodos y recursos.



Las autoridades regulatorias, los financiadores y los investigadores deben colaborar para establecer o mantener las redes de investigación clínica existentes.

## A2.2.3 Fortalecer el sistema de supervisión regulatoria



Las autoridades regulatorias deben tener presente la orientación de la OMS sobre los principios y consideraciones de alto nivel para las buenas prácticas en materia de utilización de las decisiones de otras autoridades regulatorias en la regulación de los productos médicos, especialmente en los entornos de recursos limitados.



Las autoridades regulatorias solo deben requerir ensayos clínicos locales o establecer otros requisitos especiales si están justificados científicamente.



Los Estados Miembros y los financiadores deben asignar más recursos financieros y humanos para la capacitación y la educación continua relativas a las consideraciones científicas y éticas clave para los buenos ensayos clínicos.

## A2.2.4 Fortalecer el sistema de supervisión ética



En los buenos ensayos clínicos se aplican normas que se basan en principios científicos y éticos fundamentales, y se centran en cuestiones que realmente importan para el bienestar de los participantes y la fiabilidad de los resultados. Se deben adoptar enfoques proporcionales en función del riesgo (véase la sección 2).

## A2.2.5 Proteger a los participantes de la investigación



Los investigadores deben asignar el tiempo y los recursos adecuados a las medidas y los materiales que permitan obtener correctamente el consentimiento informado. La información para el consentimiento debe ser lo más sucinta posible. Cuando proceda, deben considerarse opciones innovadoras para obtener el consentimiento informado que utilicen nuevas tecnologías, como los modelos audiovisuales para favorecer una mejor comprensión, o el consentimiento electrónico. En todas las etapas de un ensayo clínico, se debe transmitir a los participantes información pertinente y fácilmente comprensible, con un equilibrio cuidadoso entre la obligación de informar y el riesgo de saturación y teniendo en cuenta el contexto clínico. La información se debe proporcionar de manera clara y en los idiomas y formatos adecuados para los destinatarios previstos, evitando la jerga legal u otros tecnicismos.



Se debe procurar la participación de los pacientes y las comunidades para aportar contribuciones valiosas al diseño y la ejecución de los ensayos clínicos y la interpretación de sus resultados y, por consiguiente, propiciar la adopción de medidas eficaces para proteger los derechos de los participantes en la investigación.

## A2.2.6 Evitar la investigación explotadora



El ejercicio de establecer prioridades para la investigación clínica debe contar con la participación de los organismos locales pertinentes, los pacientes y el público, y tener en cuenta a los grupos subrepresentados y a las personas en situación de vulnerabilidad. Antes de aprobar el estudio, es posible que las autoridades locales quieran negociar con los patrocinadores cómo se compartirán los beneficios con la población local.



En la revisión ética se debe considerar si en el centro donde se realiza el estudio se cuenta con recursos suficientes para evitar toda repercusión negativa en la atención regular de los pacientes.



Los proyectos de investigación iniciados por patrocinadores de países de ingresos altos deben recibir la aprobación de un comité de ética de la investigación (CEI) en el país donde se llevan a cabo, y por otro en el entorno de ingresos altos.



Se deben tomar medidas para oponerse a que se apliquen estándares dobles en la investigación, y apoyar las relaciones equitativas y a largo plazo para la investigación entre los asociados de países de ingresos bajos y medianos y los de países de ingresos altos.

## A2.2.7 Revisión ética y creación de capacidades



Los Estados Miembros deben considerar la posibilidad de establecer estrategias para promover la consonancia y evitar la duplicación innecesaria del trabajo en las regiones donde haya varios CEI. Las regiones o los países deben considerar la posibilidad de tener comités nacionales o CEI conjuntos, o de hacer revisiones comunes para la investigación multicéntrica.



Los Estados Miembros, las organizaciones internacionales y los patrocinadores de los proyectos de investigación deben invertir en la creación y el fortalecimiento de las capacidades para tener CEI en los entornos de recursos limitados, incluida la capacitación relativa a la investigación científica y a las consideraciones científicas y éticas clave para los buenos ensayos clínicos (como se describe en la sección 2), la capacitación para revisiones rápidas y expeditas, y el seguimiento y la evaluación proporcionales según el riesgo.



La revisión por un CEI se debe basar en el protocolo y en información completa y actualizada, y debe incluir una determinación de si, desde una perspectiva científica, el estudio clínico propuesto es sólido, proporcional, está justificado y se basa en el riesgo.



Los CEI deben examinar sus procesos internos para reducir la burocracia innecesaria, simplificar sus funciones y armonizar los procesos con los de otros comités del país o la región. Se debe instar a los responsables de los foros, bases de datos o registros regionales o nacionales a que permitan la comunicación y la coordinación entre los CEI.



Se debe empoderar a los CEI para que funcionen al margen de cualquier presión institucional o externa o conflicto de intereses, y para que tomen decisiones imparciales.



Se deben apoyar las iniciativas internacionales para fortalecer la revisión ética, incluidas las de la OMS.



Las organizaciones internacionales, los patrocinadores y los financiadores deben hacer lo posible por reducir las barreras lingüísticas en la creación de capacidades, al proporcionar documentos y organizar eventos en idiomas distintos del inglés.

### A2.2.8 Intervención de los participantes y la comunidad



Cuando sea necesario, los investigadores deben educar a los representantes de la comunidad sobre lo que es un ensayo clínico, en qué se distingue de la atención de salud regular y las protecciones específicas que se brindan a los participantes.



Los investigadores deben redactar planes formales sobre la manera en que se comunicarán con los participantes y la comunidad local a lo largo del ensayo clínico de una manera significativa.



Se debe empoderar a las comunidades en los entornos de recursos limitados a fin de que negocien beneficios justos de la investigación clínica. Esta actividad requerirá el apoyo de un CEI local eficaz e independiente.

### A2.2.9 Conceptualizar y diseñar la investigación



Los financiadores y las instituciones que realizan investigaciones deben reconocer la utilidad de la información relativa a la población estudiada y su importancia para evaluar el posible impacto y beneficio de la investigación en materia de salud. La participación de la comunidad puede brindar acceso a información valiosa.

- 
-  La investigación para abordar las necesidades de salud de la población infantil y las mujeres, incluidas las mujeres durante el embarazo y la lactancia, se debe considerar la norma, a menos que haya una justificación válida para excluir a estos grupos.
- 
-  Se debe procurar que los grupos poblacionales reclutados para los ensayos clínicos sean lo más diversos e inclusivos posible.
- 
-  Tanto la investigación patrocinada por la industria como la investigación académica en los entornos de recursos limitados deben centrarse en preguntas de investigación pertinentes que ayuden a abordar una necesidad de salud clara.
- 
-  Cuando sea posible y apropiado, los investigadores deben considerar el enfoque adaptativo para el diseño de los estudios y la recopilación de datos.
- 
-  Por regla general, para reducir al mínimo la carga sobre la infraestructura y la población locales, la recopilación de datos se debe centrar en aquellas variables que proporcionen la información científica necesaria para el estudio.
- 
-  Los protocolos de investigación se deben adaptar en la medida de lo posible a la práctica clínica local y a las consideraciones culturales y sociales, por ejemplo en lo relativo a la frecuencia de las consultas y la toma de muestras.
- 
-  Los Estados Miembros, las organizaciones internacionales y los patrocinadores deben apoyar la educación relativa a la metodología de la investigación y el diseño de los estudios en los entornos de recursos limitados, así como la creación de la infraestructura necesaria.
- 

### A2.2.10 Comunicación responsable de la información

- 
-  Los investigadores deben minimizar el riesgo de reidentificación de los participantes individuales a partir de cualquier dato que pueda comunicarse fuera del estudio y, al solicitar el consentimiento informado, deben poner en claro para los participantes en el estudio tanto los planes para la comunicación de la información como todo riesgo de identificación de los datos.
- 
-  Las instituciones de investigación académica y los hospitales deben apoyar la gestión, el análisis y la publicación apropiados de los datos y los resultados de la investigación clínica, solicitando apoyo para la redacción y la traducción cuando sea necesario.
- 
-  Se insta a los financiadores a sufragar los costos de las actividades relacionadas con los datos como parte del financiamiento para las investigaciones clínicas.
- 
-  Se insta a los financiadores y patrocinadores a que asignen recursos humanos específicos para comunicar la información objetiva y validada y los resultados de la investigación a los participantes, las comunidades, el personal médico y los responsables de las políticas antes, durante y después de la investigación, así como a los medios de comunicación y al público en general.
-

### A2.2.11 Grupos poblacionales subrepresentados: mujeres en edad reproductiva



Se deben realizar más investigaciones para abordar las necesidades de las mujeres en edad reproductiva, incluso durante el embarazo y la lactancia. En las pautas éticas del CIOMS publicadas en el 2016 (14) se exponen algunos argumentos contundentes a favor de la investigación con las mujeres, incluso durante el embarazo y la lactancia. Las diferencias fisiológicas en un grupo poblacional nunca deben ser motivo para excluirlo de la participación en investigaciones clínicas cuyos resultados puedan beneficiarlo, siempre y cuando todas las personas que intervienen en la investigación sean conscientes de los riesgos que conlleva y cuenten con las garantías y medidas adecuadas de protección de la salud.



Los investigadores y los CEI deben garantizar que se respete el contexto cultural cuando se realicen estudios con mujeres en edad reproductiva, incluso durante el embarazo y la lactancia.



Debe considerarse la posibilidad de establecer y utilizar registros de embarazos en los países de ingresos bajos y medianos.

### A2.2.12 Grupos poblacionales subrepresentados: población infantil



En todas las etapas del desarrollo clínico se deben considerar desde el principio los ensayos clínicos con la población infantil.



Se necesitan estudios clínicos con la población infantil en todos los entornos de atención de salud, como los hospitales y las comunidades, incluidos los de zonas remotas.



Se deben realizar más estudios de farmacocinética y farmacodinámica, así como estudios sobre formulaciones farmacéuticas, para apoyar el desarrollo de medicamentos inocuos y eficaces para la población infantil.



Los Estados Miembros y los financiadores deben apoyar las iniciativas para acrecentar los conocimientos en materia de regulación de los medicamentos pediátricos, así como los conocimientos especializados y la capacidad en las instituciones académicas para realizar ensayos clínicos pediátricos.

### A2.2.13 Grupos poblacionales subrepresentados: personas mayores y muy mayores



En todas las etapas del desarrollo clínico se deben considerar desde el principio los ensayos clínicos con las personas mayores y muy mayores.



Se necesitan estudios clínicos con personas mayores y muy mayores en todos los entornos de atención de salud, como los hospitales y las comunidades, incluidos los de zonas remotas.



Se deben realizar más estudios de farmacocinética y farmacodinámica y estudios sobre formulaciones farmacéuticas para apoyar el desarrollo de medicamentos inocuos y eficaces para las personas mayores y muy mayores.

---



Los Estados Miembros y los financiadores deben apoyar las iniciativas para acrecentar los conocimientos y la experiencia en materia de regulación de los medicamentos para las personas mayores y muy mayores, así como los conocimientos especializados y la capacidad en las instituciones académicas para realizar ensayos clínicos con este grupo de población.

---

# Referencias

1. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Council for International Organizations of Medical Sciences [consultado el 7 de febrero del 2024]. Ginebra: CIOMS; 2025. Disponible en: <https://cioms.ch/>.
2. Colaboración para Ensayos Clínicos de Calidad. Good clinical trials [consultado el 7 de febrero del 2024]. [lugar desconocido]: Good Clinical Trials Collaborative; 2020. Disponible en: <https://www.goodtrials.org/>.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Fortalecimiento de los ensayos clínicos para proporcionar evidencias de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y coordinación de las investigaciones [resolución WHA75.8]. En: 75.a Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, del 22 al 18 de mayo del 2022. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA75-REC1/A75\\_REC1\\_Interactive\\_sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75-REC1/A75_REC1_Interactive_sp.pdf).
4. OMS. The WHO strategy on research for health. Ginebra: OMS; 2012. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77935>.
5. Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [consultado el 31 de julio del 2024]. Ginebra: ICH; [fecha no disponible]. Disponible en: <https://www.ich.org/>.
6. ICH. ICH Harmonised Guideline. General Considerations for Clinical Studies E8(R1). Ginebra: ICH; 2021. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E8-R1\\_Guideline\\_Step4\\_2021\\_1006.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf).
7. ICH. ICH Harmonised Guideline. Good Clinical Practice (GCP) E6(R3). Ginebra: ICH; 2023. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E6%28R3%29\\_Step4\\_FinalGuideline\\_2025\\_0106.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf).
8. ICH. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. Ginebra: ICH; 1998. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E9\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf).
9. ICH. ICH Harmonised Guideline. Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials E9(R1). Ginebra: ICH; 2019. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1\\_Step4\\_Guideline\\_2019\\_1203.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf).
10. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Clinical research in resources-limited settings. A consensus by a CIOMS Working Group. Ginebra: CIOMS; 2021. Disponible en: <https://cioms.ch/publications/product/clinical-research-in-low-resource-settings/>.
11. Good Clinical Trials Collaborative. Guidance for Good Randomized Clinical Trials. [lugar desconocido]: Good Clinical Trials Collaborative; 2022. Disponible en: <https://www.goodtrials.org/the-guidance/guidance-overview/>.
12. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. Helsinki: AMM; 2024. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
13. AMM. Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos. Taipéi: AMM; 2016. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/>.
14. CIOMS y Organización Panamericana de la Salud (OPS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta edición. Ginebra y Washington, D.C.: CIOMS y OPS; 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>.
15. Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *N Engl J Med*. 2017;377:62-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510062>.
16. Park JJH, Ford N, Xavier D, Ashorn P, Grais RF, Bhutta ZA, et al. Randomised trials at the level of the individual. *Lancet Glob Health*. 2021;9(5):e691-e700. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30540-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30540-4).
17. Iniciativa para la Transformación de los Ensayos Clínicos. Clinical Trials Transformation Initiative. Master Protocol Studies. Durham: Clinical Trials Transformative Initiative; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trial-designs/master-protocol-studies/>.
18. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América. Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Silver Spring: FDA; 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/120721/download>.

19. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América. FDA. Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements. Guidance for Industry, Investigators, and Other Interested Parties. Silver Spring: FDA; 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/167696/download>.
20. Califf RM, Cavazzoni P, Woodcock J. Benefits of Streamlined Point-of-Care Trial Designs: Lessons Learned From the UK RECOVERY Study. *JAMA Intern Med.* 2022;182(12):1243-1244. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4810>.
21. Baigent C, Collins R, Peto R, Gray R, Parish S. Large-scale randomized evidence: Trials and meta-analyses of trials. En: J. Firth, C. Conlon, T. Cox, editores. *Oxford Textbook of Medicine*. 6.a ed. Oxford: Oxford Academic; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0010>.
22. Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet.* 2001;357(9253):373-380. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03651-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03651-5).
23. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet.* 2001;357(9254):455-462. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04017-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04017-4).
24. Bowman L, Baras A, Bombien R, Califf RM, Chen Z, Gale CP, et al. Understanding the use of observational and randomized data in cardiovascular medicine. *Eur Heart J.* 2020;41(27):2571-2578. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa020>.
25. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med.* 2020;382(7):674-678. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
26. FDA. Real-World Evidence [consultado el 7 de febrero del 2024]. Silver Spring: FDA; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>.
27. FDA. Framework for FDA's Real-World Evidence Program [consultado el 7 de febrero del 2024]. Silver Spring: FDA; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/120060/download?attachment>.
28. Clinical Trials Transformation Initiative. Real-World Data [consultado el 7 de febrero del 2024]. Durham: Clinical Trials Transformative Initiative; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trial-designs/real-world-data/>.
29. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med.* 2016;375(22):2293-2297. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603925>.
30. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Engagement Framework: EMA and patients, consumers and their organisations. Ámsterdam: EMA; 2022. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/updated\\_engagement\\_framework\\_-\\_ema\\_and\\_patients\\_consumers\\_and\\_their\\_organisations\\_2022-en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/updated_engagement_framework_-_ema_and_patients_consumers_and_their_organisations_2022-en.pdf).
31. FDA. FDA Patient Engagement Partnerships [consultado el 7 de febrero del 2024]. Silver Spring: FDA; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/fda-patient-engagement-partnerships>.
32. FDA. Patient Engagement Cluster [consultado el 7 de febrero del 2024]. Silver Spring: FDA; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/patient-engagement-cluster>.
33. FDA. Patient Engagement in the Design and Conduct of Medical Device Clinical Studies Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders [consultado el 7 de febrero del 2024]. Silver Spring: FDA; 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-engagement-design-and-conduct-medical-device-clinical-studies>.
34. OMS. Good Participatory Practice (GPP) for COVID-19 clinical trials: a toolbox. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/science-division/research/blueprint-good-participatory-practice-for-covid-19-clinical-trials---a-toolbox.pdf?sfvrsn=ba08094c\\_10](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/science-division/research/blueprint-good-participatory-practice-for-covid-19-clinical-trials---a-toolbox.pdf?sfvrsn=ba08094c_10).
35. Haerry D, Landgraf C, Warner K, Hunter A, Klingmann I, May M, et al. EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Regulatory Processes. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:230. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00230>.
36. Hunter A, Facey K, Thomas V, Haerry D, Warner K, Klingmann I, et al. EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment. *Front Med.* 2018; 5:231. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00231>.
37. Klingmann I, Heckenberg A, Warner K, Haerry D, Hunter A, May M, et al. EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Ethical Review of Clinical Trials. *Front Med.* 2018;5:251. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00251>.
38. The James Lind Alliance (JLA). Priority Setting Partnerships [consultado el 7 de febrero del 2024]. Southampton: JLA; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.jla.nihr.ac.uk/>.
39. Park JJH, Grais RF, Taljaard M, Nakimuli-Mpungu E, Jehan F, Nachege JB, et al. Urgently seeking efficiency and sustainability of clinical trials in global health. *Lancet Glob Health.* 2021;9(5):e681-e690. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00046-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00046-9).

40. Grupo Banco Mundial. Datos. Población entre 0 y 14 años de edad (% del total) [consultado el 31 de julio del 2024]. Washington, D.C.: Grupo Banco Mundial; [fecha desconocida]. Disponible en: [https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.0014.TO.ZS?contextual%20=max&end=2021&locations=XM&most\\_recent\\_value\\_desc=true&start=1960&view=chart](https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.0014.TO.ZS?contextual%20=max&end=2021&locations=XM&most_recent_value_desc=true&start=1960&view=chart).
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178-189. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.010>.
42. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374(9683):86-89. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60329-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60329-9).
43. Grainger MJ, Bolam FC, Stewart GB, Nilsen EB. Evidence synthesis for tackling research waste. *Nat Ecol Evol*. 2020;4(4):495-497. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41559-020-1162-3>.
44. OMS. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); ICTRP Registry Network; Primary Registries [consultado el 22 de febrero del 2024]. Ginebra: OMS; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>.
45. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos de América, Institutos Nacionales de Salud, Biblioteca Nacional de Medicina y Centro Nacional de Información sobre Biotecnología. ClinicalTrials.gov [consultado el 26 de abril del 2024]. Washington, D.C.: Departamento de Salud de EE.UU.; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>.
46. Landray MJ, Grandinetti C, Kramer JM, Morrison BW, Ball L, Sherman RE. Clinical Trials: Rethinking How We Ensure Quality. *Drug Inf J*. 2012;46(6):657-660. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0092861512464372>.
47. FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations - Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry [consultado el 7 de febrero del 2024]. Silver Spring: FDA; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial>.
48. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos de América, FDA. Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials Guidance for Industry. Draft Guidance. Silver Spring: FDA; 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/157635/download>.
49. National Institute for Health and Care Research (NIHCR). Improving inclusion of under-served groups in clinical research: Guidance from INCLUDE project. Londres: NIHCR; 2024. Disponible en: <https://www.nihr.ac.uk/documents/improving-inclusion-of-under-served-groups-in-clinical-research-guidance-from-include-project/25435>.
50. OMS. Marco de la OMS para la participación significativa de las personas con enfermedades no transmisibles y afecciones de salud mental y neurológicas. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/item/9789240073074>.
51. Gray DM 2nd, Nolan TS, Gregory J, Joseph JJ. Diversity in clinical trials: an opportunity and imperative for community engagement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):605-607. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00152-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00152-6).
52. Vousden N, Haynes R, Findlay S, Horby P, Landray M, Chappell L, et al. Facilitating participation in clinical trials during pregnancy. *BMJ*. 2023;380:e071278. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-071278>.
53. Krubiner CB, Faden RR, Karron RA, Little MO, Lyerly AD, Abramson JS, et al. Pregnant women & vaccines against emerging epidemic threats: Ethics guidance for preparedness, research, and response. *Vaccine*. 2021;39(1):85-120. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.017>.
54. Lyerly AD, Beigi R, Bekker LG, Chi BH, Cohn SE, Diallo DD, et al. Ending the evidence gap for pregnancy, HIV and co-infections: ethics guidance from the PHASES project. *J Int AIDS Soc*. 2021;24(1):e25846. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jia2.25846>.
55. ICH. ICH Final Concept Paper. E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials. Ginebra: ICH; 2023 [consultado el 22 de febrero del 2024]. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_E21\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_2023\\_1106\\_MCAApproved.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCAApproved.pdf).
56. ICH. ICH Harmonised Guideline. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11(R1). Ginebra: ICH; 2017 [consultado el 7 de febrero del 2024]. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/E11\\_R1\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf).
57. OMS. Fomento de la innovación y el acceso a medicamentos pediátricos de calidad, seguros, eficaces y asequibles [resolución WHA69.20]. 69.a Asamblea Mundial de la Salud, del 23 al 28 de mayo del 2016; Ginebra. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/254601>.
58. OPS. Hoja de ruta para poner fin a la tuberculosis en niños y adolescentes. Segunda edición. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52187/9789275321348\\_spa.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52187/9789275321348_spa.pdf).

59. Paediatric HIV Action Plan. High-Level Dialogue to Assess Progress on and Intensify Commitment To Scaling Up Prevention, Diagnosis and Treatment of Paediatric HIV and TB. Ciudad del Vaticano: Paediatric HIV Action Plan; 2022. Disponible en: [https://www.paediatricrivactionplan.org/\\_files/ugd/38bdff\\_e6a43bd0240440c5bfa9c488326ccb8.pdf](https://www.paediatricrivactionplan.org/_files/ugd/38bdff_e6a43bd0240440c5bfa9c488326ccb8.pdf).
60. OMS. WHO and other stakeholders join forces to accelerate access to effective paediatric HIV and tuberculosis diagnostics and medicines. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/20-11-2020-accelerate-access-to-effective-paediatric-hiv-and-tuberculosis-diagnostics-and-medicines>.
61. OMS. Global Accelerator for Paediatric Formulations Network (GAP-f). Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/gap-f>.
62. FDA. Pediatric Research Equity Act (PREA). Silver Spring: FDA; 2024. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea#:~:text=PREA%20gives%20FDA%20the%20authority,pediatric%20labeling%20for%20the%20product>.
63. Agencia Europea del Medicamento (EMA). EU Paediatric Regulation. Ámsterdam: EMA; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview/paediatric-regulation#:~:text=The%20Paediatric%20Regulation%20came%20into%20force%20in%20the,17%20years.%20%20Human%20Regulatory%20and%20procedural%20guidance%20Paediatrics>.
64. Red Global para la Investigación en Salud de Mujeres y Niños. Global Network for Women's and Children's Health Research (Global Network). Disponible en: <https://globalnetwork.azurewebsites.net/>.
65. Cook JA, Julious SA, Sones W, Hampson LV, Hewitt C, Berlin JA, et al. DELTA2 guidance on choosing the target difference and undertaking and reporting the sample size calculation for a randomised controlled trial. *BMJ*. 2018;19(1):606. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2017-061800>.
66. Sloan JA, Dueck A, Qin R, Wu W, Atherton PJ, Novotny P, et al. Quality of Life: The Assessment, Analysis, and Interpretation of Patient-Reported Outcomes by Fayers, P. M. and Machin, D. *Biometrics*. 2008;64(3):996. Disponible en: [https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2008.01082\\_11.x](https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2008.01082_11.x).
67. Weintraub WS, Lüscher TF, Pocock S. The perils of surrogate endpoints. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2212-2218. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv242>.
68. Consorcio Internacional para la Medición de Resultados en Salud (ICHOM). International Consortium for Health Outcomes Measurement. Disponible en: <https://www.ichom.org/>.
69. Medidas Básicas de Resultados en Ensayos de Eficacia (COMET). Core Outcome Measures in Effectiveness Trials. Disponible en: <https://www.comet-initiative.org/>.
70. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):1021-1034. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.018>.
71. Resultados Estandarizados en Nefrología (SONG). Standardised Outcomes in Nephrology. [lugar desconocido]: SONG; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://songinitiative.org/>.
72. Alianza Internacional de Financiadores de Investigaciones en Salud Mental (IAMHRF). Driving the adaption of common measures. Montreal: IAMHRF; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://iamhrf.org/projects/driving-adoption-common-measures>.
73. Consorcio de Normas para el Intercambio de Datos Clínicos (CDISC SDTM). Standards. Austin: CDISC SDTM; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtm>.
74. Heidari S, Fernandez DGE, Coates A, Hosseinpoor AR, Asma S, Farrar J, et al. WHO's adoption of SAGER guidelines and GATHER: setting standards for better science with sex and gender in mind. *Lancet*. 2024; 403:226-228. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02807-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02807-6).
75. Sterne JA, Davey Smith G. Sifting the evidence – what's wrong with significance tests? *BMJ*. 2001; 322(7280):226-231. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7280.226>.
76. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):337-350. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0149-3>.
77. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a World Beyond “p < 0.05”. *Am Stat*. 2019;73 (sup1):1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00031305.2019.1583913>.
78. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat*. 2016;70(2):129-133. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>.
79. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

80. FDA. Use of Electronic Informed Consent in Clinical Investigations - Questions and Answers Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors. 2016 [consultado el 8 de febrero del 2024]. Silver Spring: FDA; 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-informed-consent-clinical-investigations-questions-and-answers>.
81. Crocker JC, Ricci-Cabello I, Parker A, Hirst JA, Chant A, Petit-Zeman S, et al. Impact of patient and public involvement on enrolment and retention in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4738. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4738>.
82. OMS. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 2017 [consultado el 8 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>.
83. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):834-840. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.002>.
84. Manyara AM, Davies P, Stewart D, Weir CJ, Young AE, Blazeby J, et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ*. 2024;386:e078524. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078524>.
85. OPS. Disponibilidad pública y reutilización de datos relacionados con la salud para fines de investigación. Política de la OMS y orientación sobre su aplicación. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56426>.
86. OMS. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Ginebra: OMS; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>.
87. Fleming TR, Sharples K, McCall J, Moore A, Rodgers A, Stewart R. Maintaining confidentiality of interim data to enhance trial integrity and credibility. *Clin Trials*. 2008;5:157-167. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1740774508089459>.
88. ESSENCE On Health Research (ESSENCE) y UK Collaborative on Development Research (UKCDR). Four Approaches to Supporting Equitable Research Partnerships. 2022. ESSENCE and UKCDR Good Practice Document [consultado el 27 de abril del 2024]. Disponible en: <https://tdr.who.int/publications/m/item/four-approaches-to-supporting-equitable-research-partnerships>.
89. OPS. Enfoque sistemático para realizar un ejercicio de establecimiento de prioridades de investigación. Orientación para el personal de la OMS. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53337>.
90. OMS. WHO Council on the Economics of Health For All. Ginebra: OMS; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.who.int/groups/who-council-on-the-economics-of-health-for-all>.
91. OMS. Salud para todos: Transformar la economía para que proporcione lo que importa. Informe final del Consejo sobre los Aspectos Económicos de la Salud para Todos de la OMS. Washington, D.C.: OPS; 2024. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/59577>.
92. GloPID-R Funders Living Roadmap for Clinical Trial Coordination 2023 [consultado el 27 de abril del 2024]. Disponible en: <https://www.glopid-r.org/wp-content/uploads/2023/05/glopid-r-funders-living-roadmap-for-clinical-trial-coordination.pdf>.
93. Alianza Mundial para las Enfermedades Crónicas (GACD). Global Alliance for Chronic Diseases [consultado el 7 de febrero del 2024]. Londres: GACD; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.gacd.org/>.
94. Iniciativa de programación conjunta sobre Resistencia a los Antimicrobianos (JPIAMR). Global Coordination of Antimicrobial Resistance Research [consultado el 7 de febrero del 2024]. Estocolmo: JPIAMR; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.jpiair.eu/>.
95. Colaboración Mundial en Investigación para la Preparación ante Enfermedades Infecciosas (GloPID-R). Global Research Collaboration for Infectious Diseases Preparedness [consultado el 7 de febrero del 2024]. Lyon (Francia) y Oxford (Reino Unido): GloPID-R; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.glopid-r.org/>.
96. Alianza de Países Europeos y en Desarrollo para los Ensayos Clínicos (EDCTP). European and Developing Countries Clinical Trials Partnership [consultado el 7 de febrero del 2024]. La Haya (Reino de los Países Bajos) y Ciudad del Cabo (Sudáfrica): EDCTP; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.edctp.org/>.
97. Asegurar el Valor de la Investigación (EViR). Ensuring value in research [consultado el 7 de febrero del 2024]. La Haya: EviR; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://evir.org/>.
98. Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IHI). From IMI to IHI [consultado el 28 de febrero del 2024]. Bruselas: IHI; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.ihieuropea.eu/about-ihieuropea/imi-ihieuropea>.
99. OMS. Global Observatory on Health R&D [consultado el 1 de agosto del 2024]. Ginebra: OMS; [fecha desconocida]. Disponible en: (<https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development#:~:text=Global%20Observatory%20on%20Health%20R%26D%20The%20Global%20%20Observatory,R%26D%20and%20decision-making%20related%20to%3A%20health%20R%26D%20gaps>).

100. The TRUST Code – A Global Code of Conduct for Equitable Research Partnerships [consultado el 7 de febrero del 2014]. Disponible en: [https://www.globalcodeofconduct.org/wp-content/uploads/2023/06/The\\_TRUST\\_Code.pdf](https://www.globalcodeofconduct.org/wp-content/uploads/2023/06/The_TRUST_Code.pdf).
101. OMS. Evidence, policy, impact: WHO guide for evidence-informed decision-making. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039872>.
102. OMS. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf?sequence=1) [Recomendaciones de la OMS sobre las intervenciones para mejorar los resultados del parto prematuro: Resumen]. Disponible en: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204623/WHO\\_RHR\\_15.22\\_spa.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204623/WHO_RHR_15.22_spa.pdf?sequence=1).
103. OMS. WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057296>.
104. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Syst Rev. 2017; Issue 3: Art. No.: CD004454. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.
105. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Syst Rev 2020, Issue 12. Art. No.: CD004454. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>.
106. OPS. Herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos. Revisión VI, versión 1. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52851/OPSHSSMT200001\\_spa.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52851/OPSHSSMT200001_spa.pdf).
107. OMS. WHO tool for benchmarking ethics oversight of health-related research with human participants. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076426>.
108. OPS. Indicadores para el fortalecimiento de los sistemas nacionales de ética de la investigación. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54868>.
109. OPS. Herramienta para la acreditación de los comités de ética de la investigación. Washington, D.C.: OPS; 2024. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/58783/9789275328408\\_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/58783/9789275328408_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y).
110. EMA. Sistema de Información de Ensayos Clínicos. Ámsterdam: EMA; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://euclinicaltrials.eu/about-this-website/?lang=es>.
111. EMA. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU): for better clinical trials that address patients' needs. Ámsterdam: EMA; 2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-better-clinical-trials-address-patients-needs>.
112. Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. NHS Health Research Authority Integrated Research Application System. Londres: NHS; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/integrated-research-application-system/>.
113. Foro Africano de Reglamentación de Vacunas (AVAREF) [consultado el 31 de julio del 2024]. Addis Abeba: AVAREF; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.afro.who.int/health-topics/immunization/avaref>.
114. Fundación SIDCER-FERCAP. The SIDFER-FERCAP Foundation [consultado el 31 de julio del 2024]. Bangkok: SIDFER-FERCAP; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.sidcer-fercap.org/pages/home.php>.
115. Programa Especial UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales. TDR [consultado el 31 de julio del 2024]. Ginebra: TDR; [año no disponible]. Disponible en: <https://tdr.who.int/>.
116. Coalición Internacional de Autoridades Regulatorias de Medicamentos (ICMRA). International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. Ottawa: ICMRA; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://icmra.info/drupal/en/home> (consultado el 1 de agosto del 2024).
117. OMS. Guidance for research ethics committees for rapid review of research during public health emergencies. Ginebra: OMS; 2002. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006218>.
118. OPS. Orientación y estrategias para agilizar la revisión y supervisión éticas de investigaciones relacionadas con COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52090>.
119. OPS. Modelo y pautas operativas para la revisión y supervisión éticas de las investigaciones relacionadas con COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52087>.
120. Foro Africano de Reglamentación de Vacunas (AVAREF). Strategy and Guidance for Emergency Preparedness. Addis Abeba: AVAREF; 2020. Disponible en: [https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-05/AVAREF\\_Guidance\\_Emergency\\_Preparedness\\_May2020.pdf](https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-05/AVAREF_Guidance_Emergency_Preparedness_May2020.pdf).

121. OMS. WHO R&D Blueprint for Epidemics. Ginebra: OMS; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/blueprint/who-r-and-d-blueprint-for-epidemics>.
122. Gobierno de los Estados Unidos de América. Preparing U.S. Clinical Trials Infrastructure for Emergencies: A White House Virtual Roundtable Discussion. 6 de enero del 2023. Washington, D.C.: Gobierno de los Estados Unidos de América; 2023. Disponible en: <https://bidenwhitehouse.archives.gov/ostp/news-updates/2023/01/06/preparing-u-s-clinical-trials-infrastructure-for-emergencies-a-white-house-virtual-roundtable-discussion/#:~:text=The%20recently%20updated%20National%20Biodefense,of%20the%20population%20during%20a>.
123. Gobierno del Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte. 100 Days Mission to respond to future pandemic threats. Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte: Grupo de los Siete (G7); 2021. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/60c20a14e90e07438ee5748f/100\\_Days\\_Mission\\_to\\_respond\\_to\\_future\\_pandemic\\_threats\\_\\_3\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/60c20a14e90e07438ee5748f/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats__3_.pdf).
124. Iniciativa Trayectorias de Vida Saludable (HeLTI). Healthy Life Trajectories Initiative. [lugar desconocido]: HeLTI; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://helti.org/>.
125. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med*. 2016; 374(17):1647-1660. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>.
126. Grenham A, Villafana T. Vaccine development and trials in low and lower-middle income countries: Key issues, advances and future opportunities. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13: 2192-2199. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1356495>.
127. The Global Health Network Global Health Training Centre. TDR Global Competency Framework for Clinical Research. Oxford: The Global Health Network Global Health Training Centre; [año no disponible]. Disponible en: <https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/pds/core-competency-framework/>.
128. The Global Health Network. Using the TDR Global Competency Framework for Clinical Research: A set of tools to help develop clinical researchers. Competency Dictionary. Disponible en: [https://media.tghn.org/medialibrary/2016/11/TDR\\_Framework\\_Competency\\_Dictionary.pdf](https://media.tghn.org/medialibrary/2016/11/TDR_Framework_Competency_Dictionary.pdf); consultado el 8 de febrero del 2024).
129. Red Europea de Infraestructura para la Investigación Clínica (ECRIN). European Clinical Research Infrastructure Network. París: ECRIN; [año no disponible]. Disponible en: <https://ecrin.org/>.
130. Red de Servicios de Investigación del Instituto Nacional de Investigación y Atención del Reino Unido (NIHR RDN). Research Delivery Network [consultado el 7 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://www.nihr.ac.uk/explore-nihr/support/clinical-research-network.htm>.
131. Acelerar los Ensayos Clínicos (ACT). [consultado el 8 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://act-aec.ca/>.
132. Iniciativa de Investigación Clínica para la Salud Mundial (CRIGH). consultado el 8 de febrero del 2024. Disponible en: <https://crigh.org/>.
133. The Global Health Network (TGHN). Disponible en: <https://tghn.org/>.
134. ARO Alliance for ASEAN and East Asia (ARISE). [consultado el 8 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://arise.ncgm.go.jp/en/>.
135. Red de Indica para los Ensayos Clínicos y la Educación (INTENT). Página web disponible [en inglés] en: <https://intent.icmr.org.in/index.html> (consultado el 8 de febrero del 2024).
136. Global Gateway. The African Union-European Union Innovation Agenda. Final Version, 19 July 2023 (Following the Working Document published on 14 February 2022) [consultado el 8 de febrero del 2024]. Disponible en: [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/system/files/2023-07/ec\\_rtd\\_au-eu-innovation-agenda-final-version.pdf](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/system/files/2023-07/ec_rtd_au-eu-innovation-agenda-final-version.pdf).
137. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158:200-207. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>.
138. OMS. National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs). Ginebra: OMS; [fecha desconocida]. Disponible en: <https://www.who.int/europe/groups/national-immunization-technical-advisory-groups>.
139. National Immunization Technical Advisory Group (NITAG). Maturity Assessment Tool (NMAT) [consultado el 8 de febrero del 2024]. París: NITAG; [fecha no disponible]. Disponible en: <https://www.nitag-resource.org/external/nmat/index.html#/>.
140. The Academy of Medical Sciences. Enabling greener biomedical research. FORUM workshop on Wednesday 15 March 2023 [consultado el 29 de febrero del 2024]. Londres: The Academy of Medical Sciences; 2023. Disponible en: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/61695123>.
141. E. Vayena, A. Blasimme, J. Sugarman. Decentralised clinical trials: ethical opportunities and challenges. *Lancet Digit Health*. 2023;5(6):e390-e394. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00052-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00052-3).
142. OPS. Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56104>.

Este documento fue desarrollado como parte de la implementación de la resolución WHA 75.8 de la Asamblea Mundial de la Salud sobre el fortalecimiento de los ensayos clínicos para proporcionar evidencia de alta calidad sobre las intervenciones de salud y mejorar la calidad y la coordinación de las investigaciones. La orientación busca mejorar la eficiencia de los ensayos clínicos, reducir el desperdicio en el ámbito de la investigación y promover la realización de ensayos clínicos de impacto, tanto para dar respuesta a los problemas de salud habituales como para las situaciones de emergencias sanitarias. Luego de ofrecer una introducción, la orientación aborda consideraciones para que los ensayos clínicos sean bien diseñados y ejecutados, propone maneras de fortalecer el ecosistema de los ensayos clínicos, que incluyen la generación de capacidades. Finalmente, incluye recomendaciones para los Estados Miembros, los financiadores de la investigación y los investigadores.

**OPS**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
Región de las Américas

[www.paho.org](http://www.paho.org)

