

# EL REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL MARCO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO: APLICANDO LA DECLARACIÓN DE HELSINKI

*Clinical trial registration and informed consent: applying the Declaration of Helsinki.*

**Ludovic Reveiz, MD, MSc, PhD (c),<sup>1</sup> Carla Saenz, MA, PhD.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Médico, Maestría en Epidemiología (MSc), Candidato a Doctorado en Salud Pública (PhD) (c); Políticas Públicas e Investigación, Sistemas de Salud Basados en Atención Primaria de la Salud (HSS), Organización Panamericana de la Salud, Washington DC, Estados Unidos de América.

<sup>2</sup>Maestría (MA) y Doctorado (PhD) en Filosofía; Programa Regional de Bioética, Oficina de Género, Diversidad y Derechos Humanos, Organización Panamericana de la Salud, Washington DC, Estados Unidos de América.

El conocimiento acerca de las intervenciones sanitarias se consolidó históricamente en base a una aproximación de “prueba y error”. Sin embargo, se puede encontrar el primer experimento clínico controlado documentado en la extraordinaria descripción del médico persa Al-Razi (Abu Bakr Muhammad ibn Zakariyya al-Razi; 865-925)<sup>1</sup> en el siglo IX D.C. Al-Razi inició sus estudios de medicina después de los 30 años de edad y se convirtió en uno de los más importantes médicos del período medieval. Escribió más de 100 trabajos en salud incluyendo su más importante publicación, denominada *Kitab al-Hawi fi al-tibb*, que comprende una colección de notas médicas y que fue traducida al latín en el siglo XIII bajo el título de *Liber Continens*. En la corta descripción a la que tenemos acceso en la actualidad, Al-Razi describe un experimento en el que identifica claramente la patología (meningitis), detallando los criterios diagnósticos extrapolables a los criterios de elegibilidad actuales de un estudio, el grupo de intervención (sangría del paciente), el grupo control (no sangría) y el desenlace (mejoría o no de la meningitis).<sup>1</sup> Por otro lado, el experimento controlado efectuado por James Lind en el siglo XVII ha sido tradicionalmente considerado el primer registro de un experimento controlado en Occidente. Si bien el uso de alimentos que contienen vitamina C para tratar el escorbuto había sido propuesto con anterioridad, Lind desarrolló una metodología comparativa para determinar el beneficio de su uso.<sup>2,3</sup> Adicionalmente, Chalmers y Clarke consideran que el estudio efectuado con el medicamento Patulin (producto metabólico de *Penicillium patulum*) merece ser reconocido como el primer ensayo clínico multicéntrico adecuadamente controlado. En este ensayo la asignación a los grupos de intervención (dos grupos con Patulin y dos grupos placebo) fue efectuada de manera estrictamente alternada. Sin embargo, el reporte del estudio aleatorizado que evaluó la eficacia de estreptomina para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar es frecuentemente reconocido como el estudio que dio inicio a la historia moderna de los ensayos clínicos controlados.<sup>4</sup> Desde entonces, el número de ensayos clínicos y particularmente de ensayos clínicos aleatorizados ha crecido exponencialmente, generando la necesidad de identificar, organizar, evaluar y conso-

lidar la información acerca de los hallazgos mediante revisiones sistemáticas para facilitar las decisiones en salud y la incorporación de las tecnologías sanitarias en los sistemas de salud de los países.<sup>5</sup>

El registro prospectivo de los ensayos clínicos (EC) en bases de datos públicamente accesibles ha venido cobrando gran importancia en la última década.<sup>6-9</sup> La abundancia, complejidad y dispersión de los ensayos clínicos generan la necesidad de mecanismos que permitan la transparencia en la investigación. Más aún, se ha observado un “sesgo de publicación”, que tiende a diseminar la información que favorece la intervención, y un “sesgo de reporte”, que tiende a diseminar los desenlaces que favorecen la intervención.<sup>7</sup> Estos sesgos han generado desconfianza en la información disponible sobre la eficacia y seguridad de las intervenciones, y han puesto de manifiesto la necesidad de contar con bases de datos independientes que permitan confirmar la información que proporcionan los diferentes actores que hacen investigación en salud. La iniciativa de los registros públicos de ensayos clínicos ha sido propuesta como una manera de disminuir el sesgo de publicación y de reporte. Se pretende garantizar que quienes participan en la toma de decisiones en el área de la atención de la salud tengan acceso a una visión completa de la investigación. El registro de los ensayos es requerido antes de iniciar el reclutamiento de los participantes, y permite el acceso a la información sobre todos los ensayos clínicos que se están llevando a cabo. ¿A qué investigaciones aplica el registro? Específicamente a los ensayos clínicos, es decir, cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones sanitarias a fin de evaluar los efectos en los resultados sanitarios.<sup>10-12</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció estándares mínimos para el registro de ensayos clínicos<sup>13</sup> y creó la plataforma internacional de registro (ICTRP)<sup>14</sup> que integra la información acerca de todos los estudios registrados que forman parte de la red de registros de la OMS (14 registros; tres de ellos en las Américas localizados en Brasil, <http://www.ensaioclinicos.gov.br/>; Cuba, <http://registroclinico.sld.cu/>; y los Estados Unidos de América, <http://clinicaltrials.gov/>).<sup>8</sup> La aprobación de la Política de Investigación para la Salud de la Organización Panamericana de la Salud en 2009, por parte de las autoridades de salud de las Américas, ratificó el respaldo al registro de los ensayos clínicos.<sup>15</sup>

Recibido el 07/10/2011, aceptado el 15/10/2011

Dirigir correspondencia a: Ludovic Reveiz, HSS, PAHO, 525 23rd Street NW, Washington, DC 20037, USA. Correo E: [reveizl@paho.org](mailto:reveizl@paho.org)

La Declaración de Helsinki actualizada en 2008 estipula que toda investigación que involucra a personas tiene que ser aprobada por un comité de ética independiente y exige que todo ensayo clínico deba ser registrado en una base electrónica de acceso público.<sup>16</sup> Asimismo, la Comisión Presidencial de Bioética de los Estados Unidos ha reavivado la discusión sobre los desafíos globales para llevar a cabo investigación ética con seres humanos. El Panel Internacional de la Comisión Presidencial de Bioética ha recomendado que los gobiernos consideren requerir que *toda* la investigación con riesgo mayor al mínimo sea registrada, no solamente los ensayos clínicos.<sup>17</sup> La Comisión Presidencial de Bioética ha recalcado la importancia del registro y reporte de los resultados de todos los ensayos clínicos, y recomendado que la información básica sobre toda la investigación con seres humanos esté disponible para el escrutinio público.<sup>18</sup> Diversos comités de revisión ética alrededor del mundo, entre los que se cuenta el Comité de Ética de la Investigación de la OPS (PAHOERC, [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=1012&Itemid=4244&lang=es](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1012&Itemid=4244&lang=es)), requieren el registro de los ensayos clínicos en registros acreditados por la ICTRP. Adicionalmente, para garantizar

la transparencia e información oportuna a los participantes de los ensayos clínicos, la Food and Drugs Administration (FDA) de los Estados Unidos de América solicita que se incluya el nombre de la base de datos en que fue registrado ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) y el número de registro del estudio en la ficha de consentimiento informado que se presenta a los participantes potenciales.<sup>19</sup> Solicitar el registro de los ensayos clínicos es una tarea propia de los comités de revisión ética pues responde al objetivo de proteger a los participantes en investigaciones al permitir minimizar los riesgos ya conocidos y evitar el daño por exposiciones innecesarias. Más aún, el registro de los ensayos clínicos concierne al proceso de consentimiento informado porque facilita a los participantes potenciales el acceso a información que puede ser relevante para que su consentimiento a participar en una investigación sea plenamente informado. La inclusión de la información sobre el registro del ensayo en la ficha de consentimiento es por ello pertinente.<sup>20</sup> El apoyo decidido al registro de los ensayos clínicos por parte de los comités de revisión ética de las Américas contribuirá a promover la transparencia en la investigación y al cumplimiento efectivo de los requerimientos éticos en la investigación con seres humanos.

#### REFERENCIAS

1. Tibi S. Al-Razi and Islamic medicine in the 9th century. *J R Soc Med.* 2006;99(4):206-7.
2. Dunn PM. James Lind (1716-94) of Edinburgh and the treatment of scurvy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76:64-5.
3. Hughes RE. James Lind and the cure of scurvy: an experimental approach. *Med Hist.* 1975;19(4):342-51
4. Chalmers I, Clarke M. Commentary: the 1944 patulin trial: the first properly controlled multicentre trial conducted under the aegis of the British Medical Research Council. *Int J Epidemiol.* 2004;33(2):253-60.
5. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* [En Internet]. The Cochrane Collaboration 2009. [Actualizado March 2011; Consultado en noviembre del 2010]. Disponible en [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
6. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA.* 1990;263:1405-1408.
7. Dickersin K, Rennie D. Registering Clinical Trials. *JAMA.* 2003;290(4):516-23.
8. Krleza-Jerić K, Lemmens T, Reveiz L, Cuervo LG, Bero LA. Prospective registration and results disclosure of clinical trials in the Americas: a roadmap toward transparency. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30(1):87-96.
9. Reveiz L, Cuervo LG. Implementación de la iniciativa de registro de ensayos clínicos. *Rev Col Anest.* 2011;39(1):21-26.
10. Reveiz L, Delgado MB, Urrutia G, Ortiz Z, García Dieguez M, Martí-Carvajal A, et al. The Latin American Ongoing Clinical Trial Register (LATINREC). *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19(6):417-22.
11. Reveiz L, Saenz C, Murasaki RT, Cuervo LG, Ramalho L. Avances y retos en el registro de ensayos clínicos en América Latina y el Caribe. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28(4):676-81.
12. White L, Ortiz Z, Cuervo LG, Reveiz L. Clinical trial regulation in Argentina: overview and analysis of regulatory framework, use of existing tools, and researchers' perspectives to identify potential barriers. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;30(5):445-52.
13. World Health Organization. World Health Organization international clinical trials registry platform. New standards for registration of human medical research. [En Internet]. Geneva: WHO. [Consultado en enero del 2010]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/en/>
14. Gherzi D, Pang T. From Mexico to Mali: four years in the history of clinical trial registration. *J Evid Based Med.* 2009;2(1):1-7.
15. Organización Panamericana de la Salud. Política de Investigación para la Salud. (Document CD49/10 Esp.) [en Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2009 [Consultado en diciembre del 2011]. Disponible en <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49-10-s.pdf>
16. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Sitio en Internet]. [Consultado de diciembre del 2011]. Disponible en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
17. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Research Across Borders. Proceedings of the International Research Panel of the Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. [En Internet]. Washington D.C. : The Commission; 2011. [Consultado septiembre del 2011]. Disponible en: [http://bioethics.gov/cms/sites/default/files/PCSBI-IRP\\_Research-Across-Borders.pdf](http://bioethics.gov/cms/sites/default/files/PCSBI-IRP_Research-Across-Borders.pdf)
18. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Moral science; Protecting Participants in Human Subjects Research. [En Internet]. Washington D.C. : The Commission; 2011 [Consultado el 10 de diciembre del 2011]. Disponible en: <http://bioethics.gov/cms/sites/default/files/Moral%20Science%20-%20Final.pdf>
19. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Informed Consent Elements. 21 CFR Part 50 [Docket No. FDA-2009-N-0592] RIN No. 0910-AG32. Hampton, Virginia: FDA; 2009.
20. Reveiz L, Cardona AF, Ospina EG. Clinical trial registration. *N Engl J Med.* 2005;352(2):198-9.