

Principios del registro internacional de protocolos y resultados de ensayos clínicos a base de intervenciones de salud en seres humanos: Declaración de Ottawa (parte 1)¹

Karmela Krleža-Jerić,²
An-Wen Chan,³ Kay Dickersin,⁴
Ida Sim,⁵ Jeremy Grimshaw,⁶
Christian Gluud,⁷
en nombre del grupo de Ottawa⁸

¹ Esta traducción al español se publica con autorización de la revista *BMJ*. La cita apropiada de la versión en inglés es: Krleža-Jerić K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C (for the Ottawa group). Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*. 2005;330(7497): 956-8. La traducción al castellano es obra de Ludovic Reveiz (Centro Colaborador Cochrane, Instituto de Investigación, Fundación Universitaria Sánitas) y Martha Delgado (Unidad de Epidemiología y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Santa Fe de Bogotá, Colombia). Proporcionó asesoramiento Gerard Urrutia (Servei d'Epidemiologia Clínica i Salut Pública de l'Hospital de la Sant Creu i Sant Pau, Barcelona, España; Centro Cochrane Iberoamericano. Barcelona, España). Está en preparación un segundo documento en el que se aborda el desarrollo operativo de estos principios (Declaración de Ottawa, parte 2). Puede consultarse el documento preliminar en inglés en el siguiente sitio: <http://ottawagroup.ohri.ca/statement2.html>

² Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Ontario, Canada. Toda correspondencia debe dirigirse a Karmela Krleža-Jerić a la dirección postal o electrónica que figura a continuación: Randomised Controlled Trial Unit, Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Ontario, Canada. Tel.: (613) 957-6130; correo electrónico: kkrlzeja-jeric@cchr-irsc.gc.ca

³ Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.

⁴ Department of Community Health, Brown University, Providence, Rhode Island, Estados Unidos de América.

⁵ Department of Medicine, University of California, San Francisco, California, Estados Unidos de América.

SECCIONES

- A. Objetivo
- B. Definiciones
- C. Justificación del registro internacional de ensayos clínicos
- D. Principios vinculados con la naturaleza y el alcance del registro internacional de ensayos clínicos
- E. Responsabilidades de los distintos actores

A. OBJETIVO

La Declaración de Ottawa se ha fijado el objetivo de establecer principios de aplicación mundial para el registro de los ensayos clínicos (parte 1), así como proponer los mecanismos para su desarrollo operativo (parte 2).

B. DEFINICIONES

Un "ensayo clínico" es una investigación prospectiva, con o sin grupo testigo, que evalúa los efectos de una o más intervenciones dirigidas a seres humanos. Por ejemplo, un ensayo clínico puede investigar intervenciones enfocadas en uno o más de los siguientes propósitos: prevención, promoción de la salud, cribado o tamizaje, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, u organización y financiación de la atención sanitaria.

Una "intervención" es un acto deliberado que se dirige a una persona o grupo de personas. Las intervenciones relacionadas con la salud abarcan, entre otras, el uso de fármacos, productos biológicos, métodos quirúrgicos, maniobras médicas, radiaciones, dispositivos, métodos educativos, medidas de apoyo y asesoramiento, técnicas de modificación del comportamiento, métodos sanitarios complementarios y políticas económicas.

El "registro" de un ensayo clínico entraña asignarle una clave única numérica para su identi-

⁶ Clinical Epidemiology Program, Ottawa Health Research Institute, Ottawa, Canada.

⁷ The European Clinical Research Infrastructures Network; The Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research; and The Cochrane Hepato-Biliary Group, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca.

⁸ Este grupo está constituido por numerosas instituciones y personas que están enumeradas en la versión inglesa, en el sitio <http://ottawagroup.ohri.ca/signatories.html>

ficación, así como registrar y colocar al alcance del público tanto el protocolo como los resultados del ensayo.

El "protocolo" es un documento en el que se declaran por escrito los objetivos, la metodología, el tipo de análisis estadístico, los detalles administrativos y la organización del ensayo clínico, antes de la inscripción de los participantes.

Por "internacional" se entiende la aplicación de los principios presentados en este documento a ensayos clínicos efectuados en cualquier país o grupo de países.

El "patrocinador" es una persona, compañía, organización o institución que asume la responsabilidad de emprender, administrar o financiar un ensayo clínico. El patrocinador no realiza la investigación, a menos que él sea también el investigador.

El "investigador principal" es la persona que dirige la realización del ensayo clínico en general.

C. JUSTIFICACIÓN PARA EL REGISTRO INTERNACIONAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

C.1. Justificación ética

C.1.1. Por encima de todo, el registro internacional de ensayos clínicos es necesario para cumplir con la obligación ética que se adquiere con quienes participan en la investigación. Cuando los miembros de la comunidad acceden a participar en un ensayo clínico, esperan ayudar así a engrandecer el conocimiento científico en general. Por tanto, no es ético realizar una investigación en seres humanos si no se garantiza el libre acceso del público a una descripción válida del estudio y de sus resultados.

C.1.2. Las personas que puedan participar en ensayos clínicos, los proveedores de asistencia médica, los investigadores, los comités de investigación institucionales y comités de ética independientes, y los patrocinadores deben tener acceso a información válida y confiable acerca de los ensayos clínicos que se hayan realizado en el pasado.

C.1.3. Las personas que puedan participar en ensayos clínicos, los proveedores de asistencia médica, los investigadores, los comités de investigación institucionales y comités de ética independientes y los patrocinadores deben tener acceso a información válida y confiable acerca de ensayos clínicos que estén en fase de reclutar participantes.

C.1.4. La disponibilidad de información objetiva acerca de todos los ensayos clínicos que estén en marcha favorece el acceso de todos al conocimiento, el cual constituye un bien público.

C.2. Justificación científica

El acceso público a la información contenida en el protocolo del ensayo clínico (según fue aprobado por el comité de investigación institucional y el comité ético independiente) y a sus resultados tendrá las siguientes consecuencias:

C.2.1. Reducir a un mínimo los riesgos conocidos de la exposición innecesaria a intervenciones que ya se hayan estudiado antes y el daño que dichas intervenciones puedan acarrear;

C.2.2. Impulsar la investigación mediante la divulgación de los conocimientos obtenidos en estudios previos con otras intervenciones;

C.2.3. Detectar y desalentar la duplicación de investigaciones y publicaciones;

C.2.4. Detectar y desalentar la divulgación selectiva de los resultados de la investigación (sesgos de información);

C.2.5. Proporcionar un medio para comparar el protocolo original aprobado por el comité de ética con el estudio llevado a cabo;

C.2.6. Fomentar la colaboración entre investigadores al proporcionarles información acerca de los ensayos clínicos que se encuentren en marcha.

D. PRINCIPIOS VINCULADOS CON LA NATURALEZA Y EL ALCANCE DEL REGISTRO INTERNACIONAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

D.1. Tipos de estudios que deben registrarse

Deben registrarse y ponerse a disposición del público la información contenida en el protocolo (D.4) y los resultados (D.5) de todos los ensayos clínicos relacionados con la salud o con su atención, independientemente del tema, el tipo de diseño, los resultados observados, o la fase de la comercialización en que se encuentre la intervención investigada.

D.2. Elementos del registro

El registro de cada ensayo clínico consta de tres partes: obtener una clave numérica única para el registro internacional (D.3); registrar el protocolo original aprobado por el comité de investigación institucional y el comité ético independiente, además de cualquier enmienda ulterior que se realice (D.4), y registrar los resultados del ensayo clínico (D.5). En la figura 1 se muestra un cronograma general del proceso de registro.

D.3. Principios vinculados con la clave numérica única de identificación

D.3.1. Asignación de la clave numérica única de identificación

Cada ensayo clínico debe obtener una clave numérica única de identificación, asignada por una misma fuente internacional, antes de inscribir a los participantes. La clave numérica única de identificación debe ser verificable y basarse en una fórmula que permita detectar errores.

D.3.2. Solicitud de la clave numérica única de identificación

La clave numérica única de identificación debe aparecer en toda la documentación del ensayo clínico, incluida la hoja de consentimiento fundamentado que se entrega a los participantes, así como en ulteriores presentaciones y publicaciones del estudio.

D.4. Principios vinculados con el registro del protocolo

D.4.1. Definición de la información contenida en el protocolo que debe registrarse

La información contenida en el protocolo que debe remitirse al registro consiste en: 1) un conjunto mínimo de componentes clave, estandarizados y estructurados, del protocolo aprobado por el comité de investigación institucional y por el comité ético independiente ("componentes mínimos del protocolo"), 2) el formulario de consentimiento fundamentado aprobado por el comité de investigación institucional y el comité ético independiente y 3) cualquier enmienda ulterior que se le haga al protocolo. La información sobre cada uno de estos componentes del protocolo debe quedar registrada de forma irreversible, con la fecha en que se remitió al registro (D.4.2). Los componentes mínimos del protocolo que se registran deben ser suficientes para permitir una evaluación crítica de la metodología y del análisis estadístico utilizados en el ensayo clínico. El protocolo completo aprobado por el comité de investigación institucional y el comité ético independiente, además del formulario para la recopilación de los datos, deben ponerse a disposición del público para permitir la interpretación de los resultados del ensayo.

D.4.2. Momento oportuno para el registro del protocolo

El registro de los componentes mínimos del protocolo y del formulario de consentimiento fun-

damentado debe realizarse antes de inscribir a los participantes en el estudio. Cualquier enmienda del protocolo registrado debe documentarse y registrarse en el momento en que se realiza.

D.4.3. Momento oportuno para el acceso público a la información registrada en el protocolo

El público debe tener acceso gratuito a la clave numérica única de identificación, a los componentes mínimos del protocolo y a la hoja de consentimiento fundamentado, antes de que se comience a inscribir a los participantes en el estudio. Las enmiendas del protocolo incorporadas al registro deberán hacerse del conocimiento público conforme ocurran. El protocolo completo, según fue aprobado por el comité de investigación institucional y el comité ético independiente, así como el formulario para la recopilación de datos, deberán ponerse a disposición del público con la mayor brevedad posible y a más tardar en la fecha en que concluya el análisis de los datos.

D.5. Principios vinculados con el registro de los resultados del ensayo clínico

D.5.1. Definición de los resultados del ensayo clínico que deben incluirse en el registro

Sea que se publiquen o no, deben registrarse, como mínimo, los resultados relacionados con las variables de interés y los análisis especificados en el protocolo (según fue aprobado por el comité de investigación institucional y el comité ético independiente), así como los datos relacionados con cualquier resultado adverso. Si un ensayo clínico finaliza prematuramente, deben registrarse los resultados que se tengan, así como el motivo por el cual se interrumpió el estudio.

El resumen de los resultados registrados en conexión con cada variable de interés debe ser suficiente para poder interpretarlos de manera válida, pero no debe permitir que el público identifique a ninguna persona que haya participado en el ensayo.

Deben registrarse las referencias bibliográficas completas de todas las publicaciones vinculadas con el ensayo en el momento en que se cuente con ellas. Sin embargo, por sí sola, la enumeración de tales publicaciones no se considera un registro apropiado de los resultados.

D.5.2. Momento oportuno para el registro de los resultados del ensayo clínico

Los resultados del ensayo deben registrarse tan pronto como se completen y verifiquen los análisis.

D.5.3. Momento oportuno para el acceso público al registro de los resultados del ensayo clínico

Los investigadores deben contar con tiempo suficiente para publicar sus resultados en un medio electrónico o impreso sometido a evaluación por pares, antes de que los resultados registrados se coloquen a disposición del público en general de forma gratuita. En última instancia, el acceso oportuno del público a los resultados deberá garantizarse, independientemente del estado en que se encuentre la publicación.

D.6. Organización e idioma de los registros

La entidad que asigne la clave numérica única de identificación puede ser distinta del registro o registros donde se archiven la información del protocolo y los resultados del ensayo. Sin embargo, cada uno de los tres elementos (clave única numérica de identificación, información sobre el protocolo, resultados del ensayo) tendrá que remitir a los demás.

Para facilitar una búsqueda eficiente, los diversos registros nacionales o regionales deben contener referencias cruzadas. Además, la información del registro deberá presentarse por lo menos en inglés y de preferencia en el idioma o idiomas principales de la región donde se localiza el sitio primario del estudio.

E. RESPONSABILIDADES DE LOS DISTINTOS ACTORES

E.1. Patrocinador

El patrocinador o los patrocinadores del estudio tiene(n) la responsabilidad definitiva de obtener la clave numérica única de identificación (D.3), así como la de registrar la información del protocolo (D.4) y los resultados del ensayo (D.5). El patrocinador debe también garantizar que se pongan a disposición del público todo el protocolo aprobado por el comité de investigación institucional y el comité ético independiente y los formularios de recopilación de los datos. Cuando existan muchos patrocinadores, cada uno deberá asegurarse de que estas tareas se lleven a cabo.

E.2. Investigadores

El investigador principal tiene la responsabilidad de verificar que el (los) patrocinador(es) ob-

tenga(n) la clave numérica única de identificación y registre(n) su información de contacto, la información del protocolo (D.4) y los resultados del ensayo (D.5). Los investigadores tienen también la responsabilidad de realizar los análisis en un tiempo prudente y de enviar los resultados para su publicación en medios electrónicos o impresos con evaluación por pares.

E.3. Comité de investigación institucional y comité ético independiente

El comité de investigación institucional y el comité ético independiente tienen la responsabilidad de cerciorarse de que los ensayos aprobados tengan una clave numérica única de identificación, de que los componentes mínimos del protocolo y las hojas de consentimiento fundamentado (según fueron aprobados por los comités) se registren antes de iniciarse la inscripción de los pacientes en el ensayo, y de que se notifiquen y registren todas las enmiendas posteriores al protocolo. Por otra parte, se encargarán también de que la clave numérica única de identificación aparezca en las hojas de consentimiento fundamentado. Asimismo, se encargarán de promover la publicación de los resultados en medios electrónicos o impresos con un sistema de evaluación por pares. Cuando un ensayo reciba la aprobación de diversos comités de investigación institucionales y de comités éticos independientes, cada uno de estos deberá verificar el cumplimiento de estos pasos.

E.4. Directores de revistas médicas

Los directores de revistas médicas tienen la responsabilidad de impulsar el registro de los ensayos clínicos mediante el requisito de que todo ensayo que se considere para publicación tenga una clave numérica única de identificación, y deberán de incluir esa clave en todo artículo publicado.

E.5. Aspectos legales y sanciones

El registro de los ensayos clínicos debe de ser un requisito legal y sanciones importantes deben de imponerse contra cualquiera que lo viole.