

Comités de seguimiento para la protección de los participantes en investigación

Marcelo Nobile Franco¹, Beatriz Kaippert¹, Marisa Palacios¹

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Resumen

La seguridad ha sido un tema muy discutido, por lo que muestra su relevancia para la salud pública y los proyectos de investigación que involucran a seres humanos. Los participantes en estudios clínicos están sujetos a riesgos físicos o de otro tipo, que impactarán su integridad, derechos o autonomía. Este texto realiza un debate sobre el desempeño del Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad destinado a la protección de los participantes de investigación y la mitigación de los riesgos en investigación clínica. Se realizó una revisión integradora de la literatura, con el propósito de identificar las funciones de los comités y su rol en la protección de los participantes. La mayoría de las publicaciones analizadas confirman que los comités de seguimiento tienen como principal responsabilidad la protección del participante de la investigación, además de garantizar la integridad y credibilidad de la investigación.

Palabras clave: Comités de monitoreo de datos de ensayos clínicos. Seguridad del paciente. Ética en investigación.

Resumo

Comitês de monitoramento para a proteção de participantes de pesquisa

O tema segurança tem sido intensamente discutido, mostrando-se cada vez mais relevante na saúde pública e em projetos de pesquisa envolvendo seres humanos. Participantes de estudos clínicos estão sujeitos a riscos, físicos ou não, que impactam em sua integridade, direitos ou autonomia. Este trabalho apresenta e discute a atuação do Comitê de Monitoramento de Dados e de Segurança para a proteção do participante de pesquisa e minimização de riscos em pesquisa clínica. A metodologia consiste em revisão integrativa da literatura, realizada com o propósito de identificar as funções dos comitês e seu papel na proteção dos participantes. Identificou-se que grande parte das publicações analisadas confirmam que os comitês de monitoramento têm como responsabilidade principal a proteção do participante de pesquisa, além da garantia de integridade e credibilidade da pesquisa.

Palavras-chave: Comitês de monitoramento de dados de ensaios clínicos. Segurança do paciente. Ética em pesquisa.

Abstract

Monitoring committees for research participant protection

Of increasingly relevance in public health and research projects involving human beings, the topic of safety has been intensely discussed. Participants in clinical trials are subject to risks, physical or otherwise, that impact their integrity, rights, or autonomy. This study outlines and discusses the performance of the Data and Safety Monitoring Committee for research participant protection and risk minimization in clinical research. An integrative literature review was conducted to identify the committees' duties and role in protecting participants. Most of the analyzed articles confirm that the monitoring committees are mainly responsible for protecting research participants, as well as ensuring research integrity and credibility.

Keywords: Clinical trials data monitoring committees. Patient safety. Ethics, research.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

La seguridad del paciente ha sido debatida durante décadas por innumerables autores en el campo de la ciencia y la medicina, y también por las agencias reguladoras y varios organismos que actúan para garantizar la protección del paciente¹. Siendo cada vez más importante para la práctica médica y la salud pública, se fueron creando sobre este tema algunos principios de la ética médica moderna.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su resolución aprobada en 2002 por la 55ª Asamblea Mundial de la Salud (AMS), define la seguridad del paciente como *la reducción al mínimo aceptable del riesgo de daño innecesario relacionado con la atención sanitaria*². Años más tarde, este concepto también fue adoptado por el Ministerio de la Salud en su Ordenanza 529/2013, que estableció el Programa Nacional de Seguridad del Paciente para contribuir a la mejora de la atención sanitaria en todos los centros de salud y establecimientos sanitarios del territorio nacional³.

Definir que tipo de riesgos son aceptables para un individuo o grupo de individuos no es una tarea trivial. La búsqueda de la seguridad, brújula moral de los profesionales de la salud en la protección de los pacientes, no se presenta como un valor absoluto en el panorama de la práctica clínica, por cada intervención clínica existen riesgos a los que están sujetos los pacientes⁴.

Siempre se debe priorizar la preservación de la seguridad, ya que valora el principio de no maleficencia, precepto que exige evitar el daño e impedir acciones contra los intereses de los pacientes⁵. La no maleficencia asegura la prevención de riesgos y la minimización de posibles daños, debiendo estos ser superados por los beneficios⁶.

En ese sentido, también se cuestiona la protección de los participantes en investigaciones clínicas, con la finalidad de analizar su seguridad frente a las intervenciones previstas en un estudio clínico. Al someterse a nuevas terapias o intervenciones, los participantes en la investigación clínica enfrentan riesgos potencialmente mayores que aquellos pacientes tratados en la atención primaria (por ejemplo, ambulatorios y hospitales). A menudo, se exponen a riesgos desconocidos cuando aceptan participar en un ensayo clínico, sin comprender completamente a qué clase de situación realmente se están exponiendo. En muchas ocasiones, tampoco saben que tendrían derecho al mismo beneficio en la atención sanitaria habitual⁷.

Con el fin de proteger a los participantes en la investigación y atenuar los riesgos a los que están expuestos, el National Institutes of Health (NIH) estableció en 1967 los comités de seguimiento de datos y seguridad (CSDS, en inglés DSMB)⁸, comités independientes al margen de los patrocinadores de investigaciones e investigadores, destinados a la supervisión y seguimiento de ensayos clínicos, con la principal función de proteger a los participantes y garantizar la integridad de la investigación. Desde su creación, todos los ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, con riesgo potencial para los participantes y patrocinados por el NIH han contado con la presencia de estos comités.

En Brasil, los CSDS fueron instituidos oficialmente por el Ministerio de Salud en 2008, en las Directrices Operativas para el Establecimiento y Funcionamiento de los Comités de Seguimiento de Datos y Seguridad⁹. Los CSDS son necesarios y particularmente importantes en estudios que requieren un seguimiento continuo y periódico de los aspectos de seguridad para garantizar la protección de los participantes en la investigación^{9,10}.

La Resolución 466/201211 del Consejo Nacional de Salud (CNS) trata sobre el sistema integrado por la Comisión Nacional de Ética en Investigación (Conep) y los Comités de Ética en Investigación (CEP), conocido como Sistema CEP/Conep. Esa resolución establece que:

*Cualquier investigación con seres humanos implica riesgos de diversos tipos y grados. Cuanto mayores y más evidentes sean los riesgos, mayor debe ser el énfasis para minimizarlos y la protección ofrecida por el Sistema CEP/Conep a los participantes. Es necesario evaluar la posibilidad de daños inmediatos o posteriores, a nivel individual o colectivo. El análisis de riesgos es un componente esencial del análisis ético, dando como resultado el plan de seguimiento que debe ofrecer el Sistema CEP/Conep en cada caso específico*¹¹.

Así, dado que toda investigación con seres humanos implica riesgos y que no es absoluta la garantía de seguridad para sus participantes, el objetivo principal de este artículo es analizar el papel de los CSDS en la protección de los participantes en la investigación.

Además, los objetivos secundarios son:

- Conocer el estado del arte de las publicaciones examinadas;

- Conocer los vacíos existentes en el momento de evaluar el rol del CSDS, los problemas generados, criterios utilizados y su integración con las normas de ética en investigación.
- 4. Analizar sistemáticamente el material seleccionado y sus datos recolectados;
- 5. Interpretar los resultados;
- 6. Presentar evidencias y conclusiones.

Método

La metodología empleada consistió en una revisión bibliográfica integradora disponible en las bases de datos, a partir de una búsqueda sistemática. Para la comprensión del objeto de estudio y desarrollo de la pregunta guía y para la verificación bibliográfica de este trabajo, además de la bibliografía científica indexada, se emplearon documentos oficiales, guías y manuales, de ámbito nacional e internacional editados por organismos como el MS, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, entre otros. También se usó la normativa brasileña sobre investigación con seres humanos.

La revisión integradora es un método de investigación que (...) *tiene como finalidad reunir y sintetizar resultados de investigaciones sobre un tema o cuestión delimitado, de forma sistemática y ordenada, contribuyendo para profundizar en el conocimiento del tema investigado*¹². Conforme se mostrará a continuación, la revisión integradora consta de seis etapas:

1. Determinar la pregunta guía de la investigación;
2. Establecer criterios para la inclusión y exclusión de artículos en la búsqueda bibliográfica;
3. Categorizar los datos extraídos de los estudios realizados y organizar la información obtenida;

Revisión integradora

Pregunta guía de la investigación.

Como pregunta guía para la realización de la revisión integradora, se propuso identificar las funciones del CSDS y su papel en el seguimiento de los datos de una investigación.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la elaboración de la revisión integradora, se hizo una búsqueda exploratoria y sistemática de los artículos indexados utilizando plataformas clave de búsqueda bibliográfica: PubMed, Scopus, Web of Science y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). El Cuadro 1 resume los descriptores, sus sinónimos y términos libres empleados para la búsqueda bibliográfica.

Todas las claves de búsqueda se unieron en términos únicos, utilizando operadores booleanos “and” y “or”. Para todos los términos del Cuadro 1, también se emplearon sus versiones en portugués en la base de datos de la BVS. Del mismo modo, se accedió a la base de datos Scopus y Web of Science a través del sitio web *Periódicos* de la Coordinación para el Perfeccionamiento del Personal de Educación Superior (Capes).

Cuadro 1. Relación de descriptores, sus sinónimos y términos libres utilizados para la búsqueda bibliográfica

Elementos-problemas integrados en las preguntas	Estructura DeCS/MeSH		Términos que no fueron retirados del vocabulario controlado
Término	DeCS/MeSH	Sinónimos (PubMed=entry terms)	Términos libres
CSDS	Comités de seguimiento de datos de ensayos clínicos (Clinical trials data monitoring committees)	Data monitoring committees; Safety monitoring boards; Data and safety; Monitoring boards.	DSMB Monitoring committee
Seguridad del paciente	Seguridad del paciente (Patient safety)	Patient safeties	Participant safety Subject safety

CSDS: Comités de Seguimiento de Datos y Seguridad; DeCS/MeSH: *Descriptores en Ciencias de la Salud/Medical Subject Headings*

Para perfilar la investigación bibliográfica, se utilizaron las siguientes herramientas como filtros de búsqueda cuando estaban disponibles en las bases de datos (no se usaron filtros temporales para la búsqueda):

- Artículos publicados únicamente en los idiomas español, inglés o portugués;
- Artículos relacionados solamente con la especie humana.

Después de realizar la búsqueda bibliográfica se encontraron 1.245 artículos, los cuales fueron guardados en el gestor bibliográfico EndNote. Antes de iniciar la lectura del material recolectado, se excluyó la bibliografía duplicada con la ayuda del propio gestor. Así, el número total de bibliografía para analizar fue de 479 artículos. El Cuadro 2 informa la cantidad de artículos encontrados en cada plataforma usada de búsqueda bibliográfica.

Cuadro 2. Número total de artículos encontrados en las diferentes plataformas de búsqueda usadas en este trabajo

Plataforma de búsqueda bibliográfica utilizada	Artículos encontrados	Número total de artículos después de aplicar filtros
PubMed	285	244
Scopus	328	322
Web of Science	71	71
Biblioteca Virtual em Saúde	806	608
Total de artículos: 1245		

Como criterio de inclusión, se buscaron artículos dedicados al CSDS y que abordasen su importancia,

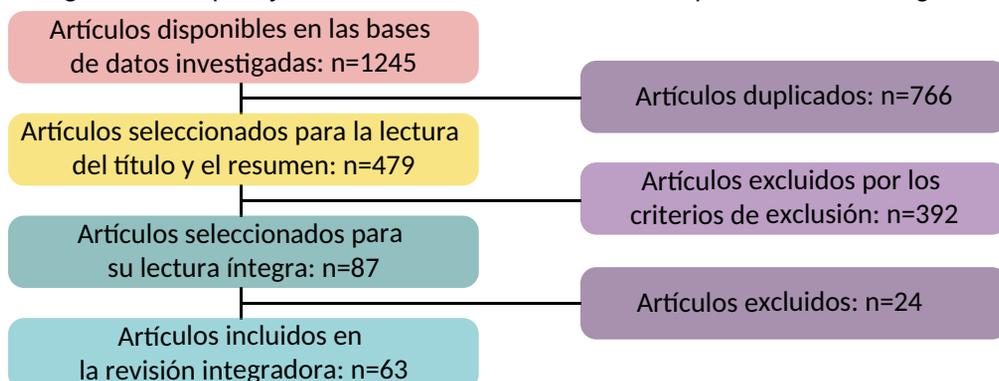
funciones o atribuciones en la protección de los participantes en la investigación. El criterio de exclusión fue la presencia de vagas alusiones sobre la existencia de un comité de seguimiento en una investigación o sus deliberaciones de esa misma investigación, sin describir el fundamento de su decisión, importancia, funciones o atribuciones en la protección del participante en la investigación.

La etapa de la lectura de títulos y resúmenes de todo el material fue realizada por dos evaluadores, con el fin de evitar sesgos en la selección de los artículos. Los evaluadores, tras haber comprendido y consensado los criterios de inclusión y exclusión, escogieron los artículos relevantes.

Una vez leídos los títulos y resúmenes y de aplicar los criterios de inclusión, se eligieron 87 artículos. Estos fueron enviados para ser examinados completamente, a fin de continuar con las etapas de la revisión integradora y categorización de los resultados encontrados. La lectura total de los artículos seleccionados fue efectuada por un solo evaluador.

Entre los 87 artículos escogidos para su completa lectura, 24 fueron excluidos por las siguientes razones: 10 artículos eran material de revisión, 7 artículos no estaban disponibles en su totalidad y 7 artículos no mencionaban la importancia del CSDS, sus funciones o atribuciones en la protección del participante en la investigación. Fueron considerados 63 artículos en las etapas posteriores de la revisión integradora y únicamente 28 fueron utilizados como bibliografía para la elaboración de la revisión. La Figura 1 ilustra el flujo de etapas hasta la inclusión de los artículos en la revisión integradora.

Figura 1. Diagrama de etapas ejecutadas en la selección de artículos para la revisión integradora



Categorización de datos

Para la categorización de datos, fue necesaria la lectura exhaustiva de los 63 artículos incluidos en la revisión integradora.

En un primer momento, se elaboró un archivo bibliográfico de todos los artículos leídos completamente, para registrar los datos que fundamentaron los criterios de inclusión.

A continuación, las informaciones registradas fueron categorizadas por temas relevantes para el trabajo. Se identificaron las siguientes temáticas:

1. Temáticas relacionadas con el funcionamiento de los CSDS:
 - a. Temática 1: conceptualización y composición de los CSDS;
 - b. Temática 2: métodos utilizados para proteger a los participantes en la investigación;
 - c. Temática 3: relación de los CSDS con los CEP, investigadores y patrocinadores.
2. Temáticas relacionadas con otras cuestiones éticas encontradas durante la lectura de los artículos:
 - a. Temática 4: conflicto de intereses y confidencialidad;
 - b. Temática 5: otras cuestiones éticas importantes.

Finalmente, en un tercer momento, se propusieron categorías que se ajustasen a las temáticas anteriores para una mejor comprensión de los artículos empleados. A continuación, se muestran las categorías identificadas en cada temática junto con la frecuencia de presentación en las publicaciones incluidas en la revisión integradora.

Temática 1

Categorías relacionadas con la conceptualización y composición de los CSDS (artículos que conceptualizan los CSDS y describen la composición mínima para su constitución):

- Concepto de CSDS, sus atribuciones y funciones (39,7%);
- Recomendación u obligatoriedad de la presencia de (bio)éticos para constituir un CSDS (47,6%);
- Dificultad para encontrar miembros con experiencia para componer un CSDS (14,3%).

Temática 2

Categoría relacionada con la protección de los participantes en la investigación (artículos que detallan el seguimiento de los aspectos de seguridad para una satisfactoria protección del participante):

- Seguimiento de eventos adversos y evaluación de riesgo/beneficio como mecanismo de protección de los participantes en la investigación (61,9%).

Temática 3

Categorías referentes a la relación de los CSDS con los CEP, patrocinadores e investigadores (artículos afirmando que los CSDS tiene una labor complementaria a los CEP, además de compartir funciones con investigadores y patrocinadores de una investigación):

- Relación con CEP (15,9%);
- Preocupación con otros participantes en la investigación y futuros pacientes (23,8%).

Temática 4

Categorías relacionadas con el conflicto de intereses y confidencialidad (artículos que describen posibles conflictos de intereses entre miembros de los CSDS y entre los CSDS y otras entidades, además de cuestiones relativas a la confidencialidad de los datos estudiados e información generada):

- Cuestionamientos sobre las deliberaciones de los CSDS (28,6%);
- Pago a miembros de los CSDS (19,0%).

Temática 5

Categorías relacionadas con otras cuestiones éticas importantes (artículos que citan algún análisis ético sobre el papel de los CSDS en la protección de los participantes en la investigación):

- Los CSDS son responsables por mantener el *equipoise* clínico (4,8%);
- Los CSDS deben actuar según los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía (3,2%);
- Finalización anticipada de estudios clínicos (27,0%).

Las temáticas y categorías exhibidas anteriormente se analizan en profundidad en los siguientes tópicos.

Análisis sistemático e interpretación de resultados

Después de llevar a cabo el archivo bibliográfico de los artículos e identificación de las categorías según las temáticas esenciales para el estudio, se realizó un análisis sistemático inicial

para obtener la frecuencia con que se repetían las categorías en los artículos evaluados y la posible relación entre estas.

Definición y composición de los comités de seguimiento de datos y seguridad

Solo el 39,7% de los artículos muestran una conceptualización de los CSDS. En general, estos comités se definen como órganos multidisciplinares, integrados por profesionales con experiencia en la realización de estudios clínicos e independientes, sin vínculos con el patrocinador del estudio o los investigadores, siendo su principal función la de velar por la protección de los participantes y garantizar la integridad ética y científica de la investigación.

En lo que respecta a la conceptualización de los comités, los estudios difieren en cuanto al ámbito de actuación de los CSDS. El 16% apunta a la necesidad de la presencia de los CSDS en todos los ensayos clínicos, y no solamente en aquellos con riesgo potencial para el participante en la investigación, situación que se menciona en otros artículos, y conforme la política implementada por el NIH^{8,13} en 1998, o por las directrices del Ministerio de Salud de Brasil para la creación de los CSDS⁹ a partir de 2008.

Aproximadamente el 75% de los artículos examinados describen, aunque sea brevemente, cómo deben estar constituidos los CSDS. No hay consenso sobre la composición de los comités: el 47,6% de los artículos destacan que es bastante recomendable la presencia de un (bio)eticista o incluso ser obligatoria. Según Asplund¹⁴, aunque la permanencia de un bioeticista profesional no es obligatoria, por regla general es un acontecimiento positivo e importante durante el desarrollo del estudio de acuerdo con las normas que prevén los CSDS.

Es necesaria la presencia de un profesional con conocimientos en ética/bioética, especialmente para estudios con población vulnerable o intervenciones de alto riesgo¹⁵, en otros casos, para dotar a los CSDS de una perspectiva de análisis más amplia¹⁶ o para el *advocacy* de los participantes en la investigación, siendo también esencial en la protección de sus derechos e intereses¹⁷.

Acerca de la estructura de los CSDS, el 14,3% de los artículos afirman que existe alguna dificultad para reclutar miembros con experiencia para la ejecución de las actividades, seguimiento de datos y protección de los participantes en la investigación.

Hay artículos que señalan los desafíos para encontrar integrantes con *expertise* en la gestión de ensayos clínicos en neonatología, situación que requiere notables conocimientos con un apropiado juicio moral¹⁸. Es preciso descubrir las características y necesidades de la población a estudiar, incluyendo sus peculiaridades, para desempeñar un correcto seguimiento de los datos y una completa protección de los participantes¹⁰.

Protección de los participantes en la investigación

Como era de esperar, tal como proponen las normas y reglamentos vigentes, la mayoría de los artículos responsabilizan a los CSMS por la protección a los participantes y garantizar la integridad y credibilidad de la investigación¹⁹⁻²⁶. El 96,8% de los artículos indican que los CSDS tienen como principal obligación la protección de los participantes. El 84,1% apuntan que los CSDS deben garantizar la integridad y credibilidad de la investigación, preservando datos confiables y de calidad. A los comités se les asigna la función de amparar a los participantes durante el ensayo clínico, aunque esto implique cambios en su alcance y desarrollo²⁷.

El 13% de los artículos destacan que las funciones de los CSDS se enmarcan en la categoría de responsabilidad ética²⁸ y atienden al deber de proteger al participante y garantizar su seguridad y derechos. Según Fleming²², asumir estas responsabilidades es un imperativo ético para el desempeño de los comités de seguimiento.

De los artículos analizados, el 61,9% define la protección de los participantes en la investigación como la principal misión de los CSMS, enumerando el seguimiento de eventos adversos y otros datos de seguridad y la evaluación de los riesgos y beneficios del estudio como formas de garantizarlo. Principalmente, estos procedimientos se aplican a la verificación de criterios que pueden determinar el final del estudio^{28,29}.

Según Conwit y colaboradores¹⁶, es responsabilidad de los CSDS revisar los datos de seguridad para garantizar que los participantes no estén expuestos a riesgos inaceptables. Incluso se puede recomendar la suspensión o alteración del curso natural del estudio si los resultados preliminares muestran riesgos, perjuicios o ausencia de beneficios para los participantes³⁰.

Relación con los comités de ética de la investigación

Alrededor del 16% de los artículos examinados destacan que los CSDS tiene un papel complementario a los CEP. A pesar de ser independientes y tener diferentes responsabilidades, los CSDS y los CEP se complementan en cuanto a funciones y actividades en el seguimiento de ensayos clínicos³¹. Los CEP, además de aprobar los reglamentos de los CSDS, también deben ser informados sobre sus deliberaciones, para poder llevar a cabo, de principio a fin, el plan de acción y asistencia técnica durante la evaluación ética de un estudio^{32,33}.

Asimismo, los CEP enfrentan el dilema de ser corresponsables por el seguimiento de la seguridad de los participantes de un estudio ante la falta de infraestructura que les permita cumplir con tal atribución, ya sea por la composición y experiencia de sus integrantes, o por razones administrativas³⁴.

En el 23,8% de los artículos, se mencionó que los CSDS también debe preocuparse por los participantes en otras investigaciones, además de los futuros pacientes considerados potenciales usuarios en las intervenciones practicadas. En esta línea, Eckstein²⁰ analiza el principio de la ética colectiva, capaz de proteger a nuevos pacientes (y no solamente a los actuales participantes del estudio).

Los CSDS pueden detener un estudio por razones de seguridad. Shah y colaboradores³⁵ señalan la relevancia de abordar el asunto de si el comité debe o no compartir los resultados de sus análisis, decidiendo sobre la interrupción del estudio más allá del ensayo clínico en cuestión. También, según estos autores, cualquier plan de acción emprendido estaría justificado éticamente debido a la protección de los participantes en otras investigaciones y de futuros pacientes: después de todo, los comités de seguimiento y los patrocinadores tienen la obligación ética de proteger a sus participantes y otras personas de cualquier potencial riesgo.

Confidencialidad

Durante cualquier comunicación entre los CSDS, patrocinadores, investigadores, comités de ética y los participantes en la investigación, deben considerarse los términos, contratos y acuerdos celebrados entre los comités de seguimiento y los patrocinadores, ya que la firma de estos documentos es un requisito previo para que los miembros

de los CSDS puedan recibir y analizar los datos de una investigación. Según Shah y colaboradores³⁵, los comités de seguimiento deberían priorizar la minimización de riesgos y la prevención de daños a los participantes, incluso en otros estudios.

Mientras tanto, algunos artículos indican que los CSDS deben preservar la confidencialidad de los datos recibidos y analizados por ellos, así como el contenido de sus deliberaciones enviadas a patrocinadores e investigadores. Por ejemplo, Eckstein²⁰ señala que la confidencialidad es fundamental para que los CSDS mantengan su función de fomentar la integridad científica de una investigación.

El 28,6% de los artículos analizados tratan al respecto de la divulgación de deliberaciones por parte de los CSDS a los patrocinadores e investigadores como forma de proteger a los participantes en la investigación. Las decisiones de los CSDS pueden incluir la comunicación de suspensión del estudio, la interrupción del reclutamiento de participantes o el anuncio de finalización del estudio como medida de seguridad y protección de los participantes en la investigación^{24,36}.

Ball, Piller y Silverman²⁷ también señalan que los CSDS deben considerar los aspectos éticos para sus deliberaciones, y no únicamente de cuestiones científicas y estadísticas, conforme tradicionalmente está estructurado en el plan de análisis de datos de varios ensayos clínicos. Para los autores, las guías y criterios estadísticos propuestos en un plan de análisis de datos no deben ser un obstáculo para la toma de decisiones éticas, sino propuestas para mejorar la interacción entre los resultados científicos y éticos en una investigación.

Satisfacer los criterios para la interrupción prematura de estudios o emitir opiniones desfavorables a la continuidad de una intervención debe provocar decisiones asertivas para que el estudio sea concluido. En tales casos, continuar con la investigación se consideraría falta de ética²⁷.

Conflicto de interés

El 19% de los artículos enfatizan que no debe existir ningún tipo de pago a los miembros de los CSDS, como una forma de disminuir y evitar algunos conflictos de interés entre los profesionales que integran los comités de seguimiento e investigadores y en especial con los patrocinadores del estudio, debiendo ser independiente con relación a estos y sin vínculos profesionales o económicos^{37,38}.

Otras cuestiones éticas relevantes

Cerca del 4,8% de los artículos explicitan algún debate ético sobre el *equipoise* clínico del estudio, del que deben ser responsables los CSDS. Es necesario mantener la incertidumbre de que un tratamiento o intervención es mejor que otro para la continuidad de los estudios y el reclutamiento de participantes, a menos que se hayan respondido definitivamente los resultados del estudio, lo que justificaría su finalización. De esta forma, cuando ya no se mantiene el *equipoise* clínico, existe un criterio para la interrupción prematura del estudio²⁵.

Algunos artículos (alrededor del 3,2%) realizan un análisis ético basado en el principialismo para fundamentar el plan de acción de los CSDS. Estos estudios defienden la autonomía de los participantes, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia como pilares de la ética médica. Sin embargo, según Davis y colaboradores³⁹, la toma de decisiones por parte de los patrocinadores y/o miembros de los CSDS puede ser paternalista, yendo en contra del principio de autonomía. Esto sucede cuando una falsa interpretación de la beneficencia puede proporcionar a los participantes algo no deseado que, de hecho, no les reporta beneficios³⁹.

En el 27% de los artículos se manifiesta que la finalización prematura del estudio, cuando es recomendada por los CSDS, produce un dilema ético. Según DeMets y colaboradores⁴⁰, esto se debe a que la interrupción anticipada podría privar a algunos pacientes del acceso a nuevas intervenciones y tratamientos con potenciales beneficios. No obstante, detener un estudio prematuramente también evita exponer a más pacientes a riesgos y daños causados durante la investigación. Por lo tanto, el equilibrio entre riesgo y beneficio de cualquier intervención debe ser evaluado antes de decidir sobre su interrupción o continuación⁴⁰.

Consideraciones finales

Los CSDS son elementos importantes en la gestión de proyectos de investigación clínica, ya que garantizan la debida protección a los participantes. Como se ha expuesto, cualquier investigación puede generar potenciales riesgos y daños de diversos tipos y grados a sus participantes. En este escenario, cobra especial relevancia el adecuado funcionamiento de los comités de seguimiento.

Conforme fue mostrado, las actividades de los CSDS pueden ser complementarias a las funciones de los CEP. Consecuentemente, incluso existiendo los comités de ética para la valoración de proyectos de investigación y evaluación ética, los CSDS son imprescindibles para el seguimiento continuo de datos de eficacia y seguridad, así como para la evaluación con perspectiva ética, de los criterios necesarios para la continuación o interrupción prematura de un estudio.

Desde el inicio hasta la conclusión del estudio, los CSDS actúan revisando y aprobando sus protocolos, incluso antes de iniciar cualquier intervención con los participantes en la investigación. Además, estos comités analizan datos provisionales, resultados clínicos, evaluaciones de eficacia y principalmente de seguridad. Es crucial, el seguimiento continuo de los eventos adversos y otros aspectos para tener un panorama global de los datos de seguridad de una intervención, así como de sus resultados.

Las decisiones de los CSDS deben ser asertivas y propiciar la toma de decisiones que determinen la continuidad o suspensión de un estudio. Es necesario evaluar los riesgos a los que están expuestos los participantes, aunque haya beneficios directos para ellos. Los riesgos deben ser gestionados y mitigados principalmente, de forma que no se produzcan daños a los participantes. Por tanto, el seguimiento de los datos de seguridad por parte de los CSDS es fundamental para realizar un acompañamiento de los participantes en la investigación y su exposición a riesgos reales y potenciales en un ensayo clínico.

Desde 2008, el Ministerio de la Salud viene estableciendo normas y directrices para el funcionamiento de los comités de seguimiento. En 2015, la Anvisa también destacó la necesidad de tener comités de seguimiento en la realización de proyectos de investigación. La Resolución de la Dirección Colegiada de la Anvisa (RDC) 9/2015, que determina la regulación para efectuar ensayos clínicos con medicamentos en Brasil, establece que cualquier estudio clínico en fase III debe estar acompañado de un CSDS, estableciendo que sus deliberaciones sean informadas a la Anvisa⁴¹.

Brasil tiene un sistema ético y normativo interconectado, que cuenta con la Conep y cientos de CEP repartidos en todas las regiones del país. A diferencia de lo que ocurre en otros países,

estos organos se encuentran conectados bajo una articulacion coordinada.

Los comites de etica siguen las directrices publicadas por la Conep para el seguimento de investigaciones que incluyan seres humanos, con el objetivo de proteger la seguridad y el bienestar de los participantes en la investigacion. Ademàs de los comites de seguimento, esta estructura ofrece una red estructurada y organizada para garantizar que se cumplan sus decisiones y, sobre todo, que el participante en la investigacion este protegido.

Finalmente, Brasil esta organizandose para que los comites de seguimento sean un requisito para

la practica de ensayos clinicos en seres humanos. No es suficiente: es imprescindible cualificar y formar profesionales, ademàs de exigir la presencia de bioeticistas como integrantes destacados en la composicion de los comites de seguimento. Es esencial proponer metodologias para el analisis de datos que incluyan criterios adecuados para la interrupcion o suspension de un estudio. Es crucial que el pensamiento etico sea el factor determinante en la evaluacion y seguimento de proyectos. Es fundamental preocuparse por los participantes en la investigacion. Es vital protegerlos.

Referencias

1. Allahbadia GN. Primum non nocere. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. 2016 [acceso 21 nov 2022];66(2):71-5. DOI: 10.1007/s13224-015-0799-1
2. World Health Organization. Fifty-fifth world health assembly [Internet]. 2002 [acceso 21 nov 2022]. Disponible: <https://bit.ly/3PIWuyp>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). *Diário Oficial da União* [Internet]. 2013 [acceso 21 nov 2022]. Disponible: <https://bit.ly/3VJI8Km>
4. Machado Filho C. O juramento de Hipócrates e o código de ética médica. *Residência Pediátrica* [Internet]. 2016 [acceso 21 nov 2022];6(1):45-6. Disponible: <https://bit.ly/3UH0A58>
5. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 4ª ed. New York: Oxford University Press; 1994.
6. Gillon R. "Primum non nocere" and the principle of non-maleficence. *BMJ* [Internet]. 1985 [acceso 21 nov 2022];291(6488):130-1. Disponible: <https://bit.ly/3VG8aOx>
7. Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise: therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *Hastings Cent Rep* [Internet]. 2003 [acceso 21 nov 2022];33(3):19-28. Disponible: <https://bit.ly/3iOF15c>
8. Organization, review, and administration of cooperative studies (Greenberg Report): a report from the Heart Special Project Committee to the National Advisory Heart Council, May 1967. *National Institute of Health* [Internet]. 1988 [acceso 21 nov 2022];9:137-48. Disponible: <https://unc.live/3VWuzXC>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes operacionais para o estabelecimento e o funcionamento de comitês de monitoramento de dados e de segurança [Internet]. 2008 [acceso 21 nov 2022]. Disponible: <https://bit.ly/3h9p2OK>
10. Fleming TR, DeMets DL, Roe MT, Wittes J, Calis KA, Vora AN *et al*. Data monitoring committees: promoting best practices to address emerging challenges. *Clin Trials* [Internet]. 2017 [acceso 21 nov 2022];14(2):115-23. DOI: 10.1177/1740774516688915
11. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprovar diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* [Internet]. 2012 [acceso 21 nov 2022]. Disponible: <https://bit.ly/3mnoWSV>
12. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2008 [acceso 21 nov 2022];17(4):758-64. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018
13. NIH Policy for data and safety monitoring. *National Institutes of Health* [Internet]. 1998 [acceso 21 nov 2022]. Disponible: <https://bit.ly/3Y6IMDm>

14. Asplund K. The role of the data safety and monitoring committee in stroke trials. *Eur Neurol* [Internet]. 2003 [acceso 21 nov 2022];49:115-9. DOI: 10.1159/000068511
15. Calis KA, Archdeacon P, Bain R, DeMets DL, Donohue M, Elzarrad MK *et al.* Recommendations for data monitoring committees from the clinical trials transformation initiative. *Clin Trials* [Internet]. 2017 [acceso 21 nov 2022];14(4):342-8. DOI: 10.1177/1740774517707743
16. Conwit RA, Hart RG, Moy CS, Marler JR. Data and safety monitoring in clinical research: a national institute of neurologic disorders and stroke perspective. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2005 [acceso 21 nov 2022];45(4):388-92. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2004.08.006
17. Wittes J. Behind closed doors: the data monitoring board in randomized clinical trials. *Stat Med* [Internet]. 1993 [acceso 21 nov 2022];12(5-6):419-24. DOI: 10.1002/sim.4780120504
18. Snowdon C, Brocklehurst P, Tasker RC, Ward Platt M, Elbourne D. "You have to keep your nerve on a DMC." Challenges for data monitoring committees in neonatal intensive care trials: qualitative accounts from the BRACELET study. *PLoS One* [Internet]. 2018 [acceso 21 nov 2022];13(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0201037
19. Bristow MR, Sharma K, Assmann SF, Linas S, Gersh BJ, Grady C *et al.* Data and safety monitoring board evaluation and management of a renal adverse event signal in TOPCAT. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2018 [acceso 21 nov 2022];19(4):457-65. DOI: 10.1002/ejhf.686
20. Eckstein L. Building a more connected DSMB: better integrating ethics review and safety monitoring. *Account Res* [Internet]. 2015 [acceso 21 nov 2022];22(2):81-105. DOI: 10.1080/08989621.2014.919230
21. Ellenberg S. The use of data monitoring committees in clinical trials. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 1996 [acceso 21 nov 2022];30(2):553-7. DOI: 10.1177/00928615960300023
22. Fleming TR, Ellenberg S, DeMets DL. Monitoring clinical trials: issues and controversies regarding confidentiality. *Stat Med* [Internet]. 2002 [acceso 21 nov 2022];21(19):2843-51. DOI: 10.1002/sim.1288
23. Fleming TR, Hennekens CH, Pfeffer MA, Demets DL. Enhancing trial integrity by protecting the independence of data monitoring committees in clinical trials. *J Biopharm Stat* [Internet]. 2014 [acceso 21 nov 2022];24(5):968-75. DOI: 10.1080/10543406.2014.925719
24. Kowalski CJ, Hewet JL. Data and safety monitoring boards: some enduring questions. *J Law Med Ethics* [Internet]. 2009 [acceso 21 nov 2022];37(3):496-506. DOI: 10.1111/j.1748-720X.2009.00410.x
25. Sartor O, Halabi S. Independent data monitoring committees: an update and overview. *Urol Oncol* [Internet]. 2015 [acceso 21 nov 2022];33(3):143-8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.12.013
26. Wakim PG, Shaw PA. Data and Safety Monitoring. In: Gallin JI, Ognibene FP. *Principles and practice of clinical research*. 2^a ed. Cambridge: Harvard University Press; 2007. p. 127-40.
27. Ball G, Piller I, Silverman M. Continuous safety monitoring for randomized controlled clinical trials with blinded treatment information. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2011 [acceso 21 nov 2022];32(supl 1):S2-4. DOI: 10.1016/j.cct.2011.05.010
28. Califf RM, Morse MA, Wittes J, Goodman SN, Nelson DK, DeMets DL *et al.* Toward protecting the safety of participants in clinical trials. *Control Clin Trials* [Internet]. 2003 [acceso 21 nov 2022];24(3):256-71. DOI: 10.1016/s0197-2456(03)00005-9
29. Calis KA, Archdeacon P, Bain R, Forrest A, Perlmutter J, DeMets DL. Understanding the functions and operations of data monitoring committees: survey and focus group findings. *Clin Trials* [Internet]. 2017 [acceso 21 nov 2022];14(1):59-66. DOI: 10.1177/1740774516679665
30. Buhr KA, Downs M, Rhorer J, Bechhofer R, Wittes J. Reports to independent data monitoring committees: an appeal for clarity, completeness, and comprehensibility. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2018 [acceso 21 nov 2022];52(4):459-68. DOI: 10.1177/2168479017739268
31. Artinian NT, Froelicher ES, Vander Wal JS. Data and safety monitoring during randomized controlled trials of nursing interventions. *Nurs Res* [Internet]. 2004 [acceso 21 nov 2022];53(6):414-8. DOI: 10.1097/00006199-200411000-00010
32. Lewis RJ, Calis KA, De Mets DL. Enhancing the scientific integrity and safety of clinical trials: Recommendations for data monitoring committees. *JAMA* [Internet]. 2016 [acceso 21 nov 2022];316(22):2359-60. DOI: 10.1001/jama.2016.16070

33. Novack GD. Data monitoring committees. *Ocul Surf* [Internet]. 2010 [acceso 21 nov 2022];8(1):40-3. DOI: 10.1016/S1542-0124(12)70217-3
34. DeMets DL, Fost N, Powers M. An institutional review board dilemma: responsible for safety monitoring but not in control. *Clin Trials* [Internet]. 2006 [acceso 21 nov 2022];3(2):142-8. DOI: 10.1191/1740774506cn137oa
35. Shah SK, Dawson L, Dixon DO, Lie RK. Should sponsors and DSMBs share interim results across trials? *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2011 [acceso 21 nov 2022];58(5):433-5. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318236eca3
36. Hibberd PL, Weiner DL. Monitoring participant safety in phase I and II interventional trials: options and controversies. *J Investig Med* [Internet]. 2004 [acceso 21 nov 2022];52(7):446-52. DOI: 10.1136/jim-52-07-36
37. Wittes, J, Schactman, M. On independent data monitoring committees in oncology clinical trials. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2014 [acceso 21 nov 2022];3(3):40. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.06.01
38. Hirtz DG, Gilbert PR, Terrill CM, Buckman SY. Clinical trials in children-how are they implemented? *Pediatr Neurol* [Internet]. 2006 [acceso 21 nov 2022];34(6):436-8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.09.011
39. Davis B, Kerr D, Maguire M, Sanders C, Snapinn S, Wittes J. University of Pennsylvania 10th annual conference on statistical issues in clinical trials: Current issues regarding data and safety monitoring committees in clinical trials (morning panel session). *Clin Trials* [Internet]. 2018 [acceso 21 nov 2022];15(4):335-51. DOI: 10.1177/1740774518780434
40. DeMets DL, Fleming TR, Rockhold F, Massie B, Merchant T, Meisel A *et al*. Liability issues for data monitoring committee members. *Clin Trials* [Internet]. 2004 [acceso 21 nov 2022];1(6):525-31. DOI: 10.1191/1740774504cn54oa
41. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA (RDC) 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 41, 3 mar 2015 [acceso 21 nov 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3iMpl2H>

Marcelo Nobile Franco - Magíster - marcelonfranco@yahoo.com.br

 0000-0002-9792-1679

Beatriz Kaippert - Magíster - kaippertbeatriz@gmail.com

 0000-0001-7643-6212

Marisa Palacios - Doctora - marisa.palacios@gmail.com

 0000-0001-6507-4199

Correspondencia

Marcelo Nobile Franco - Rua Venceslau Brás, 71, Campus Praia Vermelha CEP 22290-140. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Participación de los autores

Todos los autores contribuyeron por igual en la elaboración del artículo.

Recibido: 30.8.2021

Revisado: 17.11.2022

Aprobado: 30.11.2022