



Investigación clínica

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Investigación clínica

Washington, D.C., 2022

Versión en español de la obra original
Clinical Investigation
© International Medical Device Regulators Forum, 2019
IMDRF MDCE WG/N57FINAL:2019 (formerly GHTF/SG5/N3:2010)

Investigación clínica

OPS/HSS/MT/22-0024

© **Organización Panamericana de la Salud, 2022**

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

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.

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

1.0	Introducción	1
2.0	Alcance	1
3.0	Referencias	2
4.0	Definiciones	2
5.0	Principios generales aplicables al considerar la necesidad de realizar una investigación clínica	3
6.0	Principios generales del diseño de la investigación clínica	5
7.0	Consideraciones éticas para las investigaciones clínicas	8

1.0 Introducción

El presente documento reemplaza una versión anterior con el mismo título, elaborada en el marco del Grupo de Trabajo de Armonización Mundial (GHTF, por su sigla en inglés) en febrero del 2010 (GHTF/SG5/N3:2010).

¿Qué es una investigación clínica?

Toda investigación o estudio sistemático realizado en uno o varios seres humanos o en relación con ellos, que se emprende con el fin de evaluar la seguridad, el desempeño clínico y la efectividad de un dispositivo médico.

La realización de una investigación clínica es un proceso científico que representa un método de generación de datos clínicos.

¿Cuál es el objetivo de una investigación clínica?

El objetivo de una investigación clínica es evaluar la seguridad, el desempeño clínico o la efectividad de un dispositivo médico para una indicación concreta o un uso previsto.

¿Cómo se lleva a cabo una investigación clínica?

En la norma ISO 14155: 2011 *Investigación clínica de dispositivos médicos para sujetos humanos. Buenas prácticas clínicas* se presentan en detalle los requisitos para la realización de investigaciones clínicas. Las investigaciones clínicas deben tener en cuenta los principios científicos subyacentes a la recopilación de datos clínicos junto con las normas éticas aceptadas en torno al uso de sujetos humanos.

2.0 Alcance

El propósito principal de este documento es proporcionar orientación en relación con lo siguiente:

- cuándo debe llevarse a cabo una investigación clínica para que un dispositivo médico demuestre el cumplimiento de los principios esenciales pertinentes (véase el documento IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018 “*Principios esenciales de seguridad y desempeño de los dispositivos médicos y los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro*”); y
- los principios generales de la investigación clínica de dispositivos médicos.

Dada la amplia diversidad de dispositivos médicos y sus riesgos asociados, este documento no tiene la intención de proporcionar una orientación exhaustiva para las investigaciones clínicas de dispositivos médicos específicos.

La guía contenida en este documento está destinada a aplicarse a dispositivos médicos que no sean DMDIV. Además, este documento se redactó principalmente para abordar el uso de investigaciones clínicas para apoyar una solicitud de autorización de comercialización. Algunos aspectos de este documento pueden aplicarse a

los estudios realizados después del lanzamiento comercial de un dispositivo médico. En el documento GHTF /SG5/N4:2010 – *Post-Market Clinical Follow-Up Studies* se abordan específicamente los estudios clínicos de seguimiento después de la comercialización.

3.0 Referencias

Documentos finales del IMDRF/GHTF

GHTF SG1/N011:2008 *Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (STED)*

GHTF SG1/N029:2005 *Information Document Concerning the Definition of the Term “Medical Device”*

IMDRF GRRP WG/N47 FINAL: 2018 *Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices*

GHTF SG1/ N78:2012 *Principles of Conformity Assessment for Medical Devices*

IMDRF/GRRP WG/N52 FINAL: 2019 *Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices document when released*

IMDRF MDCE WG/N55FINAL:2019 *Clinical Evidence – Key definitions and Concepts*

IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019: *Clinical Evaluation*

Normas internacionales

ISO 14155:2011 *Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas*

ISO 14971:2007 *Dispositivos médicos. Aplicación de la gestión de riesgos a los dispositivos médicos*

Otras referencias

Asociación Médica Mundial – Declaración de Helsinki - Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos

4.0 Definiciones

Criterio de valoración clínico: Indicador utilizado para proporcionar la evidencia de seguridad, desempeño clínico o la efectividad en una investigación clínica (ISO 14155:2011, adaptado).

Datos clínicos: Información sobre la seguridad, el desempeño clínico o la efectividad que se obtiene a partir del uso clínico de un dispositivo médico.

Desempeño clínico: Capacidad de un dispositivo médico para lograr su uso previsto, según lo declarado por el fabricante.

Efectividad: Capacidad de un dispositivo médico para proporcionar resultados clínicamente significativos de acuerdo con su uso previsto, conforme lo declara el fabricante.

Evaluación clínica: Conjunto de actividades continuas en las cuales se aplican métodos científicamente sólidos de evaluación y análisis de los datos clínicos, con el fin de comprobar la seguridad, el desempeño clínico y la efectividad del dispositivo médico cuando se lo usa en la forma prevista por el fabricante.

Evaluación de la conformidad: Examen sistemático de la evidencia generada y de los procedimientos seguidos por el fabricante, de acuerdo con los requisitos establecidos por la autoridad regulatoria a fin de determinar que un dispositivo médico es seguro y funciona de la forma prevista por el fabricante y, por lo consiguiente, cumple con los principios esenciales.

Evento adverso: Cualquier acontecimiento médico adverso en pacientes o sujetos, usuarios u otras personas, esté o no relacionado con el dispositivo objeto de investigación, que ocurrió durante la investigación. (**Nota:** respecto de los usuarios u otras personas, esta definición se limita a los eventos relacionados con los dispositivos médicos objeto de investigación).

Evidencia clínica: Datos clínicos y su evaluación clínica relativos a un dispositivo médico.

Gestión de riesgos: Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión a las tareas de análisis, evaluación, control y monitoreo del riesgo (ISO 14971).

Investigación clínica: Toda investigación o estudio sistemático realizado en uno o varios seres humanos o en relación con ellos, que se emprende con el fin de evaluar la seguridad, el desempeño clínico y la efectividad de un dispositivo médico.

Investigación clínica multirregional: Investigación clínica realizada en más de una región bajo un solo protocolo.

Plan de investigación clínica: Documento que establece la justificación, los objetivos, el diseño y los análisis preespecificados, la metodología, el monitoreo, la realización y el mantenimiento de registros de la investigación clínica.

Región: Región geográfica, país o región regulatoria.

Región regulatoria: Región compuesta por jurisdicciones para las que se aplican conjuntos comunes de requisitos regulatorios.

Riesgo residual: Riesgo que persiste después de que se han adoptado las medidas de control de riesgos (ISO 14971:2007).

Seguridad: Aceptabilidad de los riesgos ponderados frente a los beneficios, al usar el dispositivo médico de acuerdo con el etiquetado del fabricante.

5.0 Principios generales aplicables al considerar la necesidad de realizar una investigación clínica

¿Cuándo se debe llevar a cabo una investigación clínica?

Las investigaciones clínicas son necesarias para proporcionar datos no disponibles a través de otras fuentes (como las publicaciones o las pruebas no clínicas) requeridos para demostrar el cumplimiento de los principios

esenciales pertinentes (entre ellos la seguridad, el desempeño clínico y la aceptabilidad de la relación entre beneficios y riesgos asociados a su uso). Cuando se lleva a cabo una investigación clínica, los datos obtenidos se utilizan en el proceso de evaluación clínica y forman parte de la evidencia clínica del dispositivo médico (véase IMDRF/MDCE WG/N56FINAL:2019 – “Evaluación clínica”).

Al considerar la necesidad de realizar una investigación clínica, se debe tener en cuenta si hay nuevas cuestiones de seguridad, desempeño clínico o efectividad con respecto al dispositivo médico en particular y al uso previsto, que deben examinarse en una investigación clínica. En general, es más probable que estas cuestiones surjan con respecto a dispositivos médicos nuevos o de alto riesgo.

En lo relativo a las tecnologías establecidas desde hace mucho tiempo, tal vez no sean necesarios los datos de investigación clínica que podrían requerirse para las nuevas tecnologías. Los datos clínicos disponibles en forma, por ejemplo, de artículos publicados, informes de experiencia clínica, informes posteriores a la comercialización y datos sobre eventos adversos pueden, en principio, ser adecuados para establecer la seguridad, el desempeño clínico o la efectividad del dispositivo médico, siempre que no se hayan detectado nuevos riesgos y que el/los uso(s) o fin(es) previstos no hayan cambiado.

¿Cuáles son las consideraciones clave para aclarar la necesidad de realizar investigaciones clínicas?

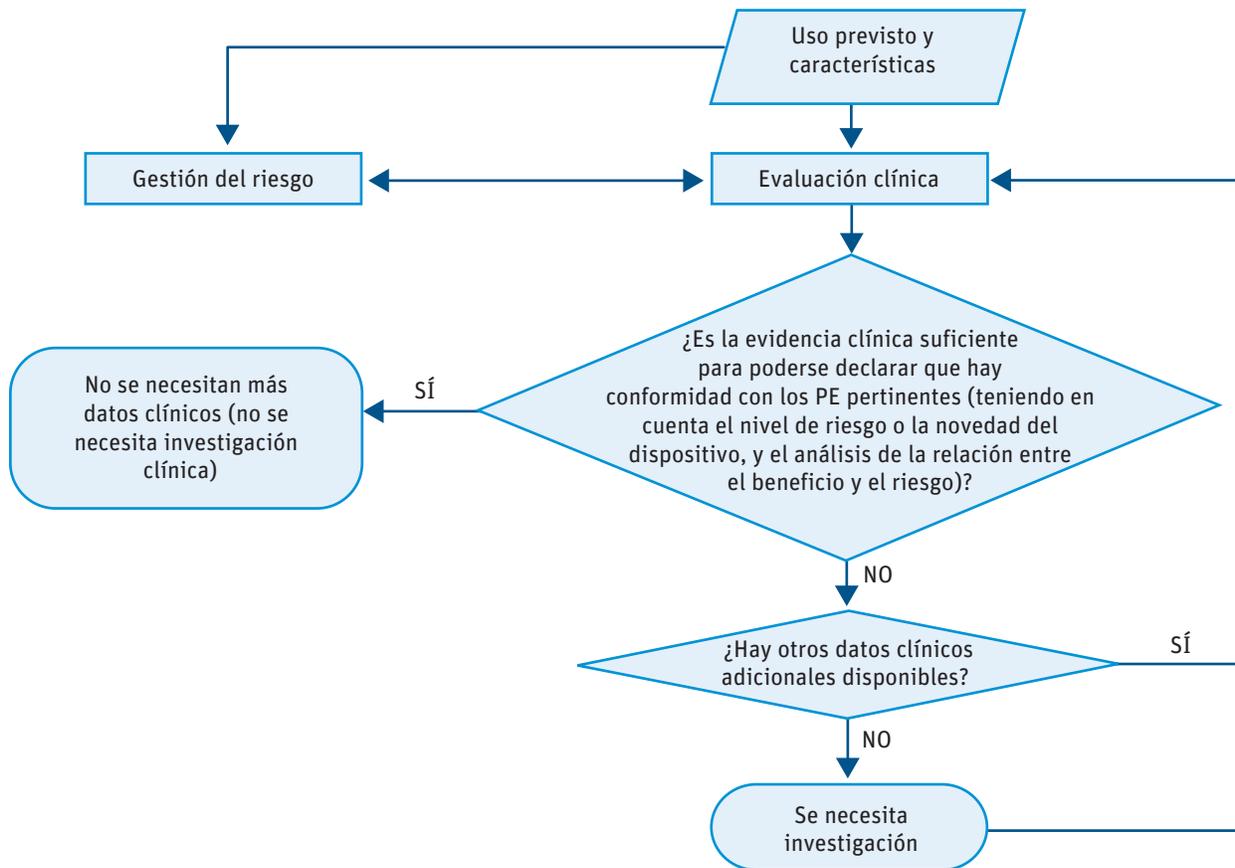
1. Determinar los **principios esenciales** clínicos pertinentes (p. ej., detalles acerca de la seguridad, el desempeño clínico, la aceptabilidad de la relación entre el beneficio y el riesgo) para el dispositivo médico y sus usos o fines previstos (véase IMDRF/GRRP WG/N47 FINAL:2018 *Principios esenciales de seguridad y desempeño de los dispositivos médicos y los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro*);
2. La realización de actividades de **gestión de riesgos** (ISO 14971:2007), como un análisis de riesgos, ayudará a determinar los datos clínicos necesarios para superar los riesgos residuales y los aspectos del desempeño clínico que no se resuelven completamente con la información disponible (p. ej., soluciones de diseño, evaluación no clínica y material o técnica, conformidad con las normas pertinentes, etiquetado).

Las medidas de control de riesgos incluyen la seguridad inherente al diseño, las medidas de protección en el propio dispositivo médico o en el proceso de fabricación, y la información para la seguridad. La decisión de utilizar un dispositivo médico en el contexto de un procedimiento clínico requiere que el riesgo residual se equilibre con los beneficios previstos del procedimiento. Se puede requerir una investigación clínica para aclarar más la relación entre el beneficio y el riesgo en una población de pacientes definida;

3. La realización de una **evaluación clínica** adecuada demostrará qué datos clínicos son necesarios y a los que pueden contribuir adecuadamente fuentes como la búsqueda bibliográfica, investigaciones clínicas previas (incluso los datos clínicos generados en otras jurisdicciones), la experiencia clínica o datos clínicos disponibles obtenidos a partir de dispositivos comparables, y qué datos clínicos deben generarse a partir de investigaciones clínicas cuando los datos no están disponibles o son insuficientes para demostrar la conformidad con los principios esenciales. Los datos clínicos disponibles de dispositivos comparables deben examinarse cuidadosamente para determinar su comparabilidad y adecuación (véase IMDRF/MDCE WG/N56 FINAL:2019 *Evaluación clínica*).

En el diagrama de flujo de la figura 1 se ilustran las consideraciones clave para aclarar la necesidad de realizar investigaciones clínicas.

Figura 1: Consideraciones clave para aclarar la necesidad de realizar investigaciones clínicas



PE = principios esenciales de seguridad y desempeño de los dispositivos médicos;

* La conformidad con las normas de desempeño puede ser suficiente para demostrar cumplimiento con los principios esenciales pertinentes.

Cuando exista duda respecto de si los datos actuales son suficientes para demostrar la conformidad con los principios esenciales, puede ser apropiado consultar con las autoridades regulatorias o los organismos de evaluación de la conformidad pertinentes.

Nota: Este ejercicio es aplicable para la introducción de un nuevo dispositivo médico, así como para cambios planificados de un dispositivo, su uso previsto o afirmaciones.

6.0 Principios generales del diseño de la investigación clínica

Toda investigación clínica debe:

- basarse en los resultados del proceso de evaluación clínica;
- seguir un procedimiento adecuado de gestión de riesgos para evitar riesgos indebidos;

- cumplir todos los requisitos legales y regulatorios pertinentes;
- planificar, llevar a cabo, analizar y notificar adecuadamente;
- observar los principios éticos apropiados (véase la sección 7).

El diseño de la investigación clínica, incluso los objetivos del estudio y las consideraciones estadísticas, debe proporcionar los datos clínicos necesarios para abordar los riesgos residuales, incluso los aspectos del desempeño clínico. Algunos factores que pueden influir en el alcance de los requisitos de datos incluyen, entre otros, los siguientes:

- tipo de dispositivo médico o clasificación regulatoria;
- tecnología innovadora o experiencia previa pertinente;
- aplicación o indicaciones clínicas;
- carácter de la exposición al producto (p. ej., contacto superficial, implantación, ingestión);
- riesgos inherentes al uso del producto (p. ej., riesgo asociado al procedimiento);
- afirmaciones relativas al desempeño presentadas en el etiquetado de dispositivos médicos (incluso las instrucciones de uso) o materiales promocionales;
- materiales o sustancias componentes;
- proceso de la enfermedad (incluso la gravedad) y población de pacientes en tratamiento,
- consideraciones demográficas, geográficas y culturales (p. ej., edad, origen étnico, género);
- posibles repercusiones de la falla del dispositivo;
- período de exposición al dispositivo médico;
- vida útil prevista del dispositivo médico;
- disponibilidad de tratamientos alternativos y norma actual de atención;
- consideraciones éticas.

CONSIDERACIONES PARA LOS PROTOCOLOS DE ESTUDIO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Los factores que se deben considerar en los protocolos de estudio son los siguientes:

- descripción clara de los objetivos;
- reducción al mínimo del riesgo para los sujetos y los que participan en la realización de la investigación;
- definiciones y notificación de eventos adversos;
- criterios de valoración del estudio;
- poblaciones de sujetos apropiadas;
- reducción al mínimo del sesgo (p. ej., aleatorización, cegamiento o enmascaramiento, ocultación de la asignación);
- determinación de los factores de confusión (p. ej., terapias concurrentes, comorbilidades);
- elección de controles apropiados (p. ej., control activo, simulado, histórico);
- configuración del diseño (p. ej., estudio paralelo, cruzado, de cohortes, con un solo grupo);
- tipo de comparación (p. ej., superioridad, no inferioridad, equivalencia);
- duración del seguimiento y monitoreo.

Al diseñar el estudio, las consideraciones estadísticas deben especificarse prospectivamente y basarse en metodología y principios científicos sólidos. Al elaborar un plan estadístico se debe considerar lo siguiente:

- criterios de valoración pertinentes desde el punto de vista clínico;
- población del análisis;
- niveles de significancia estadística, potencia;
- cálculo y justificación del tamaño de la muestra;
- metodología del análisis;
- gestión de posibles factores de confusión;
- procedimientos para el control de la multiplicidad y el ajuste de las probabilidades de error;
- procedimientos para el manejo de datos faltantes, no utilizados o espurios, incluso los abandonos;
- procedimientos para manejar desviaciones del plan de análisis estadístico original;

y, según proceda:

- consideración de problemas relativos a la curva de aprendizaje,
- especificación de análisis provisionales,
- especificación de análisis de subgrupos.

El diseño debe asegurar que la evaluación estadística derivada de la investigación refleje un resultado válido y clínicamente significativo.

Se puede considerar la posibilidad de hacer que los diseños de investigación clínica multirregional faciliten un desarrollo más eficiente de los dispositivos médicos, proporcionando así un acceso más temprano a nuevos dispositivos médicos en todo el mundo. Respecto de los diseños de investigación clínica multirregional, se deben considerar cuidadosamente las posibles diferencias entre dos o más regiones que podrían afectar los resultados del estudio.

El diálogo con las autoridades regulatorias pertinentes o los organismos de evaluación de la conformidad puede ser apropiado cuando existan dudas en cuanto a si el plan clínico objeto de investigación propuesto es suficiente.

REALIZACIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS

Una investigación clínica realizada adecuadamente, incluso el cumplimiento del plan de investigación clínica y las leyes y regulaciones locales, asegura la protección de los sujetos humanos, la integridad de los datos y que los datos obtenidos sean aceptables con el fin de demostrar la conformidad con los principios esenciales. La norma ISO 14155 describe la buena práctica clínica para las investigaciones clínicas de dispositivos médicos.

INFORME FINAL DEL ESTUDIO

El resultado de una investigación clínica debe documentarse en un informe final del estudio. Este luego forma parte de los datos clínicos que se incluyen en el proceso de evaluación clínica y, en última instancia, se integra en el informe de evaluación clínica (véase IMDRF/MDCE WG/N56FINAL:2019 *Evaluación clínica*) a efectos de la evaluación de la conformidad.

7.0 Consideraciones éticas para las investigaciones clínicas

Como principio general, los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación clínica estarán protegidos de conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y los requisitos regulatorios aplicables u otras normas pertinentes (ISO 14155:2011).

Al decidir llevar a cabo una investigación clínica, desde el punto de vista ético es importante que esta genere nuevos datos y responda a preguntas específicas de seguridad, desempeño clínico o efectividad que siguen sin respuesta por el cúmulo actual de conocimientos. El deseo de proteger a los sujetos humanos contra la experimentación innecesaria o inapropiada debe equilibrarse con la necesidad de proteger la salud pública mediante el uso de investigaciones clínicas cuando estén indicadas. Sin embargo, en todos los casos se debe tener cuidado de asegurar que los datos necesarios se obtengan mediante un proceso de investigación científico y ético que no exponga a los sujetos a molestias o riesgos indebidos. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos son primordiales, y el diseño y la realización adecuados de los ensayos son esenciales para generar datos significativos.

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas