

Bioética en estudios de vida real retrospectivos con fuente secundaria

**Presentado por:
Olga Lucía Angarita Álvarez**

**Asesor:
Dr. Pedro Sarmiento**

**Maestría en Bioética
Facultad de Medicina**

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

Chía, Cundinamarca

Julio 2019

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. Descripción del problema	6
2.1 Pregunta de investigación.....	6
2.2 Justificación.....	7
3. OBJETIVOS.....	9
3.1. Objetivo General.....	9
3.2 Objetivos Específicos	9
4. METODOLOGÍA	9
5. MARCO CONCEPTUAL	10
5.1 Estado del arte.....	10
5.2 Marco teórico	13
5.2.1 Definición de términos.....	13
5.2.2. Comparación entre estudios de vida real y clínicos aleatorizados controlados	14
5.2.3 Tipos de estudios de vida real según corte en el tiempo.....	15
5.2.4 Fuentes de estudios de vida real.....	16
5.2.5 Propósito de estudios de vida real	22
5.3 Marco legal colombiano.....	23
5.3.1 Resolución 8430 de 1993.....	23
5.3.2 Ley estatutaria 1581 de 2012 – protección de datos personales	24
5.3.3. Lista de verificación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).....	24
5.4 Marco ético internacional.....	25
5.4.1 Declaración universal de Derechos Humanos y Bioética de 2005	25
5.4.2 Principios de Helsinki de 2013	26
5.4.3 Informe Belmont.....	27
5.4.4 Principios propuestos por Ezequiel Emmanuel.....	27
5.4.5 Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos - Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) 2016.	29
5.4.6 Bases de datos para registro de estudios con humanos.....	32
5.4.7 Lineamientos éticos específicos para estudios observacionales no intervencionales postautorización.....	33
6. REALIDAD ACTUAL DE FUENTES SECUNDARIAS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES EN COLOMBIA	40
6.1 Datos generados por sistemas de vigilancia.....	40
6.1.1 Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud en Colombia. - SIVIGILA.....	40
6.1.2 Sistema Integral de Información del Ministerio de Protección Social, SISPRO	40
6.2 Historias clínicas y bases de datos de registro médico electrónico	41
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	42
7.1 Puntos de coincidencia entre los códigos de ética.	42
7.2 Realidades del entorno ético y legal en estudios de vida real.....	46
7.2.1 Subregistro de los estudios observacionales en repositorios de clinical trials y EU PAS Register	

7.2.2 Ausencia de legislación y autorregulación local específica en torno de estudios observacionales de vida real	48
7.2.3 Cuestionamientos éticos y metodológicos frente a los estudios observacionales de vida real....	50
8. DISCUSIÓN	54
8.1 Correlación entre los principios bioéticos y los lineamientos que rigen la implementación de estudios de vida real de fuente secundarias.....	54
8.1.1 Principio de beneficencia.....	55
8.1.2 Principio de No maleficiencia.....	57
8.1.3 Principio de autonomía	59
8.1.4 Principio de justicia	61
8.2 Impacto negativo por la inobservancia de estándares adecuados en estudios observacionales de fuente secundaria	62
8.3 Medidas propuestas para minimizar el cuestionamiento de estudios de vida real con fuente secundaria.....	64
9. CONCLUSIONES	66
9.1 Aplicación de los principios bioéticos existentes a los estudios observacionales de vida real	66
9.2 Cuestionamiento sobre la implementación de estudios observacionales de vida real con fuente secundaria.....	69
9.3 Medidas propuestas para minimizar los cuestionamientos éticos de los estudios observacionales de vida real con fuente secundaria.....	70
Referencias.....	72

Tablas

Tabla 1. Códigos de ética, lineamientos y listas de chequeo para estudios observacionales – Fuente: propia	10
Tabla 2. Marco legal colombiano aplicable a estudios observacionales – Fuente: propia.....	12
Tabla 3. Principios y preguntas de chequeo para estudios no observacionales definidos por GRACE – Fuente: propia	39
Tabla 4. Cantidad de estudios intervencionales y observacionales publicados en clinicaltrials.gov a 18 de abril 2019 – Fuente: propia	46
Tabla 5. Cantidad de estudios intervencionales y observacionales publicados en EU PAS Register a 18 de abril 2019 – Fuente: propia	46
Tabla 6. Correlación entre valores, principios ética Biomédica y elementos requeridos en la implementación de estudios observacionales – Fuente: propia.....	62
Tabla 7. Medidas para minimizar el cuestionamiento de estudios observacionales de vida real con fuente secundaria – Fuente: propia.....	65

1. INTRODUCCIÓN

Los estudios clínicos aleatorizados o ECA, son investigaciones de tipo experimental que están diseñados para evaluar de manera controlada la eficacia y seguridad de un medicamento en proceso de desarrollo, con el propósito de compararlo con un placebo a través de la asignación ciega y aleatoria de los sujetos participantes. Los elementos constitutivos de este tipo de estudios como: su diseño prospectivo, la definición clara de los criterios de medición, la aleatorización, control y cegamiento, le otorgan un alto grado de validez científica interna. Así como lo mencionan algunos autores(1), esta alta validez interna ha permitido que los ECA sean considerados como el estándar ideal para obtener la autorización de comercialización de nuevos medicamentos e intervenciones sanitarias.

Sin embargo, se ha considerado que la validez externa de los ECA es limitada, en razón a que la definición de criterios de inclusión altamente específicos lleva a la participación de un número reducido de pacientes, lo que limita la aplicación de sus resultados en la población general(1, 2). Es el caso de los estudios clínicos desarrollados en patologías como el cáncer, donde los pacientes participantes pueden llegar a ser únicamente el 1,7 % de los casos incidentes de esta patología(2).

Es así que como por la escasa validez externa de los ECA, se observa un incremento en la implementación de los estudios observacionales de vida real. Este tipo de investigaciones analizan la efectividad de las intervenciones médico – terapéuticas fuera del marco controlado y limitado de los ECA, permitiendo replicar los resultados en grandes poblaciones de pacientes. El análisis de los datos obtenidos a través de la observación de grupos diversos de pacientes es conocido con el término de *evidencia en vida real*, o RWE, por sus siglas en inglés. Estos datos provienen de fuentes primarias diseñadas en forma exclusiva para el propósito del estudio, o de documentos

físicos o electrónicos existentes de manera previa al desarrollo del estudio observacional considerados como fuentes secundarias, entre los que se encuentra la historia clínica.

A través del análisis de estos documentos fuente, se evalúa una gran cohorte de pacientes con una enfermedad o tratamiento específico, con el propósito de entender la historia natural de esta patología o monitorear la calidad, el desempeño y el costo efectividad de la intervención o del medicamento prescrito en la práctica médica habitual. Este análisis se efectúa sin delimitar de manera estricta los criterios de inclusión de los pacientes cuya data en salud es analizada en el marco del desarrollo del estudio observacional en vida real. Algunos autores consideran que este “análisis de la práctica médica en grupos heterogéneos de pacientes, se considera una forma mejor de adaptar la toma de decisiones de atención médica a las características de los pacientes individuales, lo que constituye un paso para hacer que la atención médica sea más personalizada y efectiva”(3).

Aunque existen publicaciones de estudios de vida real que datan de 1990(3), algunos autores resaltan que los requerimientos de las agencias regulatorias global como la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la European Medicines Agency (EMA) de la Unión Europea, han desencadenado un aumento en la realización de *estudios de vida real*. Es por esto que hoy se está produciendo un auge en la puesta en marcha de estos estudios que son, día a día, más utilizados y tienen una influencia cada vez más decisiva a cualquier nivel del entorno sanitario. Este incremento es impulsado por el aumento en la necesidad de evaluar de manera continua el balance riesgo-beneficio de las intervenciones, la instauración de medidas regulatorias más rigurosas y el fomento de pago basado en los beneficios reales generados en el paciente(2).

Dada la relevancia que hoy toma el desarrollo de los estudios de vida real en el ámbito del sistema de salud y de la generación de big data, surge, entonces, la necesidad de entender si los mismos principios bioéticos definidos para el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados

convencionales son aplicables a los estudios observacionales de la vida real. Este cuestionamiento nace a partir del análisis del marco bioético existente que surgió en respuesta a prácticas altamente cuestionadas provenientes de la segunda guerra mundial o de experimentos intervencionales como *Tuskegee*. Los códigos de bioética global se han focalizado en determinar los principios que permiten garantizar la protección de sujetos participantes en el desarrollo de los estudios clínicos aleatorizados, sin que se defina de manera específica si los mismos deben ser aplicados en el desarrollo de estudios observacionales de vida real.

Por esto, este trabajo de profundización pretende hacer una revisión del marco teórico, ético y regulatorio existente a fin establecer los aspectos éticos que deben estar presentes en el marco de la realización de estudios observacionales de vida real.

Asimismo, se pretende identificar si los principios de la ética biomédica (beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia) son útiles y aplicables para la realización de estudios observacionales de vida real. Igualmente, surge la necesidad de evaluar si el desarrollo de los estudios de vida real ha generado cuestionamientos en torno de la protección de los sujetos cuya información médica registrada en fuentes secundarias es estudiada en el desarrollo de la observación de la práctica clínica habitual, de tal manera que se permita enunciar algunas posibles medidas para minimizar el riesgo y garantizar la protección de los sujetos.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

2.1 Pregunta de investigación

¿Son los principios bioéticos definidos para la realización de estudios clínicos aleatorizados (beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia), suficientes, vigentes y aplicables a los estudios observacionales de vida real con fuente secundaria?

2.2 Justificación

Todo profesional en bioética debe entender el marco del desarrollo de estudios de vida real porque en su ejercicio profesional puede formar parte de un comité de ética institucional y enfrentarse a la necesidad de analizar protocolos de estudios observacionales. Es por esto que surge el interés de entender este tipo de estudios, conocer las fuentes que sirven de base para el desarrollo de ellos, y los cuestionamientos bioéticos generados acerca de su aplicación, a fin de buscar posibles soluciones que permitan garantizar la protección del sujeto de investigación y al mismo tiempo el avance en la investigación científica. Estas investigaciones son patrocinadas por la academia, entidades e instituciones prestadoras de servicios de salud e industrias farmacéuticas, en respuesta a las necesidades de evaluar y documentar la efectividad de medicamentos y tecnologías en salud, y optimizar los recursos limitados del sistema.

Hoy es una realidad el auge existente en torno del desarrollo de estudios observacionales de vida real basados en el uso de fuentes secundarias como la historia clínica. Por esto es necesario, entonces, entender que la historia clínica es una fuente altamente útil de datos secundarios en la realización de estudios observacionales de vida real. A través de este documento, un investigador puede analizar gran cantidad de datos en salud relacionados con el paciente: sus antecedentes, la historia natural de su enfermedad, los exámenes paraclínicos que le hayan sido solicitados, el proceso recorrido para tener un diagnóstico, las intervenciones médicas y terapéuticas alrededor de esta patología, la evolución del paciente antes y después de los tratamientos recibidos, y el pronóstico de su enfermedad. Desde el 2013, las instituciones de salud en Colombia deben contar con un registro médico electrónico para la atención de sus pacientes en reemplazo de la historia clínica escrita. Este documento debe estar incorporado en

un software institucional que asegure todas las condiciones de privacidad de datos y de confidencialidad que la ley de privacidad de datos en Colombia requiere.

A pesar de los requerimientos legales acerca de la privacidad de datos y a los lineamientos definidos por los principios de Helsinki, es una realidad la presencia de cuestionamientos frente a la preocupación de investigaciones observacionales realizadas por la industria del cuidado de la salud, que ponen de manifiesto una inadecuada protección de la privacidad del paciente al manipular la información de las historias clínicas con fines investigativos. Este trabajo pretende ahondar en el cuestionamiento de privacidad de datos y otros debates éticos generados sobre los estudios observacionales de vida real con el propósito de promulgar posibles medidas para minimizar el impacto de ellos en la protección de los derechos de los pacientes.

Este tipo de cuestionamientos alrededor de la realización de estudios observacionales invita a la reflexión bioética y hace visible la necesidad de profundizar en la discusión de cuáles son los principios bioéticos que deben enmarcar el desarrollo de este tipo de investigaciones a fin de respetar los derechos de los pacientes cuya información es analizada en los estudios observacionales. Esta necesidad de entender los principios aplicables a estas investigaciones surge en respuesta a la existencia de los códigos mundiales de investigación clínica derivados de cuestionamientos éticos por investigaciones de estudios clínicos aleatorizados, sin que existan códigos específicos para el análisis bioético de estudios observacionales. Por esto, el presente trabajo se enfoca en analizar si los principios bioéticos que fueron definidos para estudios clínicos aleatorizados son también útiles y aplicables a los estudios observacionales de vida real a fin de evaluar la posible necesidad de que sean reinterpretados.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Describir los aspectos éticos a considerar en la realización de estudios de vida real retrospectivos de fuente secundaria.

3.2 Objetivos Específicos

Identificar si los principios de la ética biomédica (beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia) son útiles y aplicables para la realización de estudios observacionales de vida real con fuentes secundarias.

Describir los cuestionamientos existentes en torno a la protección de los sujetos cuya información médica registrada en fuentes secundarias es estudiada en el desarrollo estudios observacionales de vida real.

Definir medidas que permitan minimizar el cuestionamiento de estudios de vida real con fuente secundaria.

4. METODOLOGÍA

Este trabajo se desarrolló a través de la revisión de literatura existente en bases de datos. Para esto se realizó una búsqueda de publicaciones relacionadas con lineamientos éticos específicos y cuestionamientos existentes frente al desarrollo de estudios observacionales de vida real.

Para esto se revisaron las bases de datos de WEB SCIENCE, CLINICAL KEY, PUB MED, SCIENCE DIRECT y CHOCRANE, tomando criterios de búsqueda basados en los siguientes términos: “Ethical guidelines”, “Ethical issues”, más “real world”, “observational”, “non interventional”.

Posteriormente, se realizó una depuración de la información encontrada, ya que una mayoría de publicaciones existentes están relacionadas con resultados de estudios de real world, observacionales o no intervencionales en diferentes patologías, sin que estén relacionadas con el propósito del actual estudio. Asimismo, la revisión de las publicaciones encontradas consistió en depurar literatura ya encontrada en revisiones anteriores.

5. MARCO CONCEPTUAL

5.1 Estado del arte

Desde el 2009, varias agencias regulatorias y agremiaciones de profesionales internacionales, incluyendo las de Estados Unidos y Europa, han definido diferentes códigos de conducta y directrices técnicas para asegurar un óptimo desarrollo y publicación de estudios observacionales.

La Tabla 1 relaciona las publicaciones encontradas en la revisión de literatura llevada a cabo por el autor de este trabajo, el contenido de cada una de ellas se resume en el aparte del marco teórico.

Tabla 1. Códigos de ética, lineamientos y listas de chequeo para estudios observacionales.

Nombre	Entidad generadora	Año	Descripción	Referencia
Código de Ética				
Lineamiento para buenas prácticas de farmacoepidemiología GPP(7)	International Society for Pharmacoepidemiology ISPE	Última actualización 2015	Prácticas y procedimientos esenciales que se deben considerar para ayudar a garantizar la calidad e integridad de la investigación farmacoepidemiológica y para proporcionar una documentación adecuada de los métodos de investigación y los resultados	Lester D. User only designs. Clin Neuropsychiatry. 2009;6(5):188-91.
Consideraciones para la definición de estudios no intervencionales ENCePP(8)	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. ENCePP	Última actualización 2017	Marco para las buenas prácticas en la relación entre investigadores y financiadores del estudio, independientemente de si el financiador del estudio es un organismo público, pertenece a la industria farmacéutica o es una autoridad reguladora	November PE. ENCEPP CONSIDERATIONS ON THE NON-INTERVENTIONAL TRIALS ("CLINICAL TRIALS DIRECTIVE" 2001 / 20 / EC) Agreed by the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology CURRENT DEFINITION OF

				“NON-INTERVENTIONAL TRIAL”. 2011
Código de Ética ISPOR(9)	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research ISPOR	Última actualización 2017	Consideraciones éticas generales para el desarrollo de estudios de health economics and outcomes research community	Santos J., Palumbo F., Molsen-David E., Wilke RJ., Binder L., Drummond M., <i>et al.</i> ISPOR Code of Ethics 2017 (4th Edition). Value Heal. 2017;20(10):1227–42

Lineamientos específicos				
Módulo específico para Post authorization safety studies PASS(10)	European Medicine Agency - EMA	Última actualización 2016	Módulo VIII Good Pharmacovigilance Practices - Determina los requerimientos para Postauthorization safety studies. PASS intervencionales y no intervencionales	Kurz X. Good Vigilance Practice Module VIII- Post-authorization safety studies
Buenas prácticas para estudios de farmacoepidemiología con fuentes secundarias (11)	Food Drug Administration - USA	2013	Guía mejores prácticas relacionadas con la realización y la presentación de informes sobre estudios de seguridad farmacoepidemiológica que utilizan datos electrónicos de atención médica, provenientes de reclamos administrativos o datos de registros médicos electrónicos	Services H. Guidance for Industry and FDA Staff Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Guidance for Industry and FDA Staff Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Saf. 2013;(May)
Lista de chequeo para validación				
Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology STROBE(12)	Agremiación internacional conformada por epidemiólogos, estadistas y metodologistas	2007	Lista de chequeo de 22 puntos esenciales para ser considerados en un reporte adecuado de estudios observacionales	Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Epidemiology [Internet]. 2007;18(6):805–35. Available from: https://insights.ovid.com/crossref?an=00001648-200711000-00028
Good Research for Comparative Effectiveness GRACE(13)	Experimentados investigadores del sector privado y académico	2014	Lista de chequeo validada que guía la evaluación de los estudios observacionales de efectividad comparativa en términos de su calidad y utilidad para la toma de decisiones.	Dreyer Nz Velentgas P, Westrich K, Dubois R. The GRACE checklist for rating the quality of observational studies of comparative effectiveness: a tale of hope and caution. J Manag care Spec Pharm [Internet]. 2014;20(3):301–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564810

Fuente: propia.

El Anexo 1 muestra el comparativo de los códigos de ética de *International Society for Pharmacoepidemiology* (IPSE), *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (ENCePP) e *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR).

Los códigos de las agremiaciones farmacéuticas nacionales en Colombia como la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (Afidro)(14) y la Asociación Nacional de Industriales (ANDI)(15) no hacen referencia explícita a los principios que se deben seguir en torno de la implementación de estudios observacionales que sean patrocinados por la industria farmacéutica. Igualmente, la política nacional de ética, bioética e integridad científica emitida por Colciencias tampoco establece principios específicos para estudios observacionales de vida real(16).

Desde el punto de vista regulatorio, vale la pena mencionar que nuestro país no tiene regulaciones específicas sobre estudios de vida real. Sin embargo, a continuación se relacionan los principales decretos existentes que enmarcan de manera general las directrices legales que deben ser implementadas.

Tabla 2. Marco legal colombiano aplicable a estudios observacionales.

Nombre	Entidad generadora	Año	Descripción	Referencia
Resolución 8430 (17)	Ministerio de Salud	1993	Establece las normas científicas, técnicas y administrativas generales para la investigación en salud. Sirve de base para entender la categorización del riesgo de los estudios de vida real, y determinar a la luz de la legislación colombiana en que estudios se debe solicitar el diligenciamiento del consentimiento informado	Ministerio de Salud República de Colombia. Resolución N° 008430. Const Política Colomb [Internet]. 1993;1993(Octubre 4):12. Available from: http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-_Salud.pdf
Ley estatutaria 1581 (18)	Congreso de la República de Colombia	2012	Determinar disposiciones generales para la protección de datos personales	El Congreso de Colombia. Ley Estatutaria 1581 De 2012. [Internet]. 2012;1(Octubre 17):167. Available from: https://www.sisben.gov.co/Documentos/Información/Leyes/LEY Y TRATAMIENTO DE DATOS - LEY 1581 DE 2012.pdf

Fuente: propia.

5.2 Marco teórico

5.2.1 Definición de Términos

La revolución digital y de generación de datos en el sector salud que hoy vivimos, ha abierto nuevas oportunidades para explorar y analizar la cantidad de información que diariamente se genera. Por esto es necesario aclarar los tres conceptos básicos relacionados con la generación de grandes cantidades de datos a través de herramientas digitales y tecnológicas en salud, los datos en sí mismos producidos en vida real, y la evidencia resultante de estos análisis.

- **Big data:** es un término general dado a grandes y complejas cantidades de datos, a veces no o parcialmente estructurados que procesados permiten extraer el conocimiento de la práctica real. Según el *Oxford English Dictionary*, son conjuntos de datos extremadamente grandes que se pueden analizar de forma computacional para revelar patrones, tendencias y asociaciones, en especial, en relación con el comportamiento e interacciones humanas(1). Por otra parte, el *Cambridge English Dictionary* define el término big data como un conjunto muy grande de datos producidos por personas que utilizan Internet y que solo se pueden almacenar, entenderse y usarse con la ayuda de herramientas y métodos especiales(19).
- **Real world data (RWD) - Datos de vida real:** en 2007, el grupo de trabajo de *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR)* definió el término real world data como aquellos datos utilizados para la toma de decisiones clínicas, cobertura y pago que no son recolectados en investigaciones de estudios clínicos convencionales(20). En 2011, la *Association of British Pharmaceutical Industry (ABPI)* lo

definió como los datos que describen lo que realmente ocurre en la práctica normal del día a día, incluyendo datos de vida real que provienen de fuentes secundarias y la colección de nuevos datos tanto prospectiva como retrospectivamente(21). En razón a la gran variedad y complejidad de los datos de vida real obtenidos de múltiples fuentes, el real world data es una fuente importante de generación para el big data en salud.

- **Real World Evidence (RWE) - Estudios de vida real:** el grupo de trabajo de ISPOR en 2007 conceptuó que este término hace referencia a la organización de la información para llegar a una conclusión o un juicio, es por esto que la evidencia se forma y se genera de acuerdo con un plan de investigación y se interpreta en consecuencia. Mientras que los datos son solo uno de los componentes del plan de investigación y solo son informativos(20). Por otra parte, la *US Food and Drug Administration (FDA)* la define como la evidencia clínica con respecto del uso y los posibles beneficios o riesgos de un producto médico derivado del análisis de datos de vida real(22).

5.2.2. Comparación entre estudios de vida real y clínicos aleatorizados controlados

Estudios de Vida real – Real World Evidence (1,23):

- Evalúan la efectividad en el mundo real
- Son implementados en un entorno de la vida diaria (prácticas ocupadas, pacientes que no están preseleccionados)
- Tienen cobertura hasta millones de pacientes con duraciones más largas
- Los resultados del estudio son más generalizables
- Recolectan datos de la ruta que debe seguir el paciente y de sus resultados
- Proveen un acceso más rápido del paciente a la innovación
- No tienen restricción para inclusión o exclusión

- Su diseño es abierto con comparadores de la vida real
- Evalúan la adherencia real del paciente
- Realizan un seguimiento a las consideraciones del médico tratante
- Incluyen pacientes con todas las comorbilidades y tratamientos concomitantes
- Reflejan el impacto en los problemas de acceso, copagos, cobertura limitada

Estudios clínicos aleatorizados controlados – ECA (1,23):

- Evalúan la seguridad y la eficacia clínica
- Son implementados en un entorno de ajuste ideal y controlado
- Tienen cobertura a varios pacientes en un período de tiempo relativamente corto
- Su aleatorización sigue siendo la herramienta más efectiva para reducir el sesgo y confundir.
- El reclutamiento bajo o el abandono alto pueden afectar el tamaño de la muestra / el poder estadístico
- Tiene criterios de inclusión y exclusión restrictivos
- Cuenta con un diseño controlado, generalmente ciego o vs. placebo
- Cuenta con un protocolo de cumplimiento y otro de seguimiento
- Incluye pocas comorbilidades o terapias concomitantes
- Refleja las condiciones financieras ideales

5.2.3 Tipos de estudios de vida real según corte en el tiempo

Los datos del mundo real se agrupan en información recopilada de forma retrospectiva, prospectiva y transversal.

5.2.3.1 Estudios de vida real retrospectivos (23)

- Evalúan poblaciones extremadamente grandes

- Sirven para evaluar resultados raros y latencias largas
- Los estudios de bases de datos pueden ser rápidos y relativamente económicos
- Involucran menos recursos y menos tiempo de estudio que los estudios prospectivos
- Más susceptibles al sesgo tanto en la recopilación como en el análisis de datos
- Los más comunes son los de datos administrativos y en crecimiento marcado se encuentra los estudios de registro médico electrónico
- Existe una independencia entre los procesos de recopilación de datos y los objetivos del estudio

5.2.3.2 Estudios de vida prospectivos (23)

- Evalúan poblaciones extremadamente grandes
- Generalmente requieren de reclutamiento de pacientes
- Son más robustos que los estudios retrospectivos
- Son más costosos que los estudios retrospectivos, pero menos que los ensayos clínicos aleatorizados
- Pueden responder ciertas preguntas que los ensayos clínicos no pueden
- Requieren del reclutamiento de pacientes; por tanto, típicamente tienen un protocolo de estudio y necesitan consentimiento informado

5.2.3.3 Estudios de vida transversales (23)

- Sirven para determinar el nivel de frecuencia de un atributo o grupo de atributos.

5.2.4 Fuentes de estudios de vida real

La evidencia de vida real puede ser generada o recolectada de múltiples fuentes, permitiendo agruparlas en fuentes primarias cuyos nuevos datos son recolectados de manera activa y secundaria cuyo análisis proviene de bases de datos ya existentes. Con base en estas

fuentes, se realiza la clasificación de los estudios de vida real(1).

5.2.4.1 Fuentes primarias

Las fuentes primarias son los documentos utilizados durante el desarrollo de estudios de vida real que fueron específicamente diseñados para este propósito.

5.2.4.1.1 Estudios de eficacia posteriores a la autorización - PAES

(Post-Authorisation Efficacy Studies)

Son estudios de eficacia o de efectividad comparativa, realizados en vida real después de la aprobación(1). La población en la que se lleva a cabo es más grande que la de los estudios clínicos aleatorizados controlados. Son diseñados con el propósito de informarles a los tomadores de decisiones sobre el balance comparativo de beneficios, cargas y riesgos de una intervención biomédica individual o en una población(24).

Las desventajas se focalizan en la necesidad de tener una muestra lo suficientemente grande como para detectar efectos clínicamente significativos, lo que puede generar altos costos por el reclutamiento y monitoreo de grupos grandes y diversos de pacientes (1).

5.2.4.1.2 Estudios de seguridad postautorización PASS (*Post-authorisation Safety Studies*)

Son realizados posteriormente a la autorización, miden la efectividad de la gestión de riesgos mediante la investigación de aquellos potenciales o identificados y pueden ser conducidos por iniciativa del investigador o impuesto por agencias regulatorias(1).

5.2.4.1.3 Resultados reportados por pacientes: PROS (*Patient-Reported Outcomes*)

Evalúan los efectos de las condiciones de salud o el resultado de tratamiento directamente en pacientes o cuidadores a través de encuestas. Incluyen información detallada sobre síntomas, estado funcional, calidad de vida, satisfacción con el tratamiento, preferencia y adherencia, brindando la perspectiva del paciente sobre los resultados relacionados con los tratamientos o políticas(1).

5.2.4.2 Fuentes secundarias

Las fuentes secundarias son los documentos físicos o electrónicos utilizados durante el desarrollo de estudios de vida real sin que hayan sido específicamente diseñados para este propósito. Dependiendo de sus características y diseños particulares, son utilizadas en estudios prospectivos, retrospectivos o transversales.

5.2.4.2.1 Utilizadas en estudios prospectivos

5.2.4.2.1.1 Registros de pacientes o de calidad:

Son estudios observacionales prospectivos dirigidos a pacientes que tienen una enfermedad particular o están recibiendo un tratamiento o intervención particular. Se realizan para comprender la historia natural, evaluar o monitorear la seguridad y efectividad en vida real, evaluar la calidad de la atención y el desempeño del proveedor, y evaluar la rentabilidad(20).

Por lo general, incluyen un grupo de pacientes más numeroso y diverso del que generalmente se observa en los estudios clínicos aleatorizados controlados. Los pacientes a menudo son monitoreados durante un período de tiempo más largo, lo que permite una evaluación de los resultados a más largo plazo. La mayoría de los registros tienen muy pocas visitas obligatorias, por tanto, los patrones de tratamiento reflejan la toma de decisiones clínicas cotidianas, lo que es más relevante para los proveedores y pagadores. Estos estudios les permiten a los pagadores obtener información relacionada con el costo efectividad de tratamiento(20).

En cuanto a sus limitaciones, es importante resaltar que en razón a que los registros no implican asignación aleatoria al tratamiento, se debe tener cuidado al analizar e interpretar los resultados por las limitaciones inherentes de los estudios observacionales.

El grupo de trabajo de ISPOR, en 2007, consideró que en los estudios de registro no hay garantía de que los grupos de pacientes sean comparables(20); por tanto, los registros pueden no ser adecuados para probar hipótesis, pero son útiles para generarlas. Además, existen limitaciones en cuanto a la cantidad de datos que se pueden recopilar y debido a que no se requieren programas de visitas por parte de los pacientes participantes, los datos no se pueden obtener necesariamente a intervalos fijos. Los registros a veces incluyen sitios de estudio que no tienen experiencia en la realización de investigaciones y sin la supervisión adecuada, la integridad de los datos podría ser cuestionada(20).

5.2.4.2.2. Utilizadas en estudios retrospectivos

5.2.4.2.2.1 Bases de datos administrativas

Son bases de datos recolectadas y administradas por instituciones de salud con el objetivo primario de servir para fines de reembolso. En razón a que contienen información de diagnósticos clínicos, procedimientos de uso y costos sirven como fuente secundaria para el análisis retrospectivo longitudinal y transversal de resultados clínicos y económicos del paciente, grupo o población determinada(20).

Dentro de las ventajas de este tipo de fuente, vale la pena mencionar que el gran tamaño de las bases de datos de reclamaciones, les permite a los investigadores: identificar más fácilmente los resultados de pacientes con enfermedades raras, evaluar el impacto económico de varias intervenciones y obtener información sobre la posible asociación entre las intervenciones y los resultados(20).

En cuanto a sus limitaciones, es necesario resaltar que más allá de los desafíos planteados por los problemas de privacidad, la validez de los análisis retrospectivos provenientes de base de datos administrativas fue cuestionada por la calidad de los datos bien

sea por la ausencia de algunos o de información clínica, validez limitada, escasez de un denominador de población y por la falta de distinción entre costos y gastos (20).

5.2.4.2.2.2 Bases de datos de registro médico electrónico

Son registros médicos recolectados en papel o en medio electrónico y administrados con el objetivo primario de documentar la atención médica, historia personal y familiar del paciente, resultados de laboratorio, y terapias recibidas a largo plazo y que hayan sido prescritas como parte del tratamiento realizado. Sirven como una fuente importante secundaria para un análisis retrospectivo en vida real.

La expansión de la captura electrónica de datos está esencialmente reduciendo el costo de las revisiones de historias clínicas que se han utilizado ampliamente en el pasado para producir información específica sobre el uso en vida real de pruebas o medicamentos específicos para condiciones particulares (20).

Este tipo de fuente secundaria es útil porque sirve para agilizar el tiempo de acceso a la información por parte de los investigadores, y tiene la posibilidad de contactar a los pacientes para información adicional.

Como limitantes se considera que muchos datos pueden no ser encontrados, generando el riesgo de no tener una evaluación sistemática de las condiciones de los pacientes y transformar la información proveniente de los registros electrónicos para fines de investigación requiere de herramientas de análisis estadístico de alto nivel (20).

5.2.4.2.2.3 Datos generados de sistemas de vigilancia

Son datos provenientes del sistema de vigilancia epidemiológica creados con el fin de analizar reporte de enfermedades, resultados de muestras de laboratorio, registros vitales, vigilancia centinela, registros y encuestas. Son utilizados con el objetivo primario de analizar la

distribución de enfermedades y la historia natural de las mismas, generar hipótesis, estimular la investigación, evaluar las medidas de control y monitorear los cambios, así como facilitar la planificación de actividades para reducir la morbilidad y la mortalidad (1).

Dentro de sus ventajas se resalta que los datos “nuevos” son constantemente monitoreados, lo que permite tomar acciones inmediatas de ser necesario. Por consiguiente es particularmente sensible a enfermedades agudas. Por lo general, carecen de granularidad y las variables clínicas específicas (como biomarcadores, comorbilidades, estado de rendimiento, entre otros), así como la utilización de recursos y el costo, a menudo faltan. Adicionalmente, no siempre proporcionan un seguimiento longitudinal específico para el paciente, sino que generan datos agregados, año tras año (1).

5.2.4.2.2.4 Repositorios online

Son datos autoinformados de comunidades en línea, dispositivos portátiles y bases de datos de salud provenientes de social media, donde los pacientes pueden iniciar la sesión y actualizar sus registros. Constituye una nueva fuente con el potencial de ligar los datos a otras fuentes de *Big-data*, lo que le constituye un área con el potencial para nuevos diseños de estudio innovadores. Sin embargo, no se puede garantizar el mantenimiento de la naturaleza no identificable de los datos, porque se trata de un área nueva y no regulada (1).

5.2.4.2 Utilizadas en estudios transversales

5.2.4.2.1 Encuestas de salud o calidad de vida

Son diseñadas con el objetivo primario de recopilar descripciones del estado de salud y bienestar, utilización de la atención médica, demografía, patrones de tratamiento y gastos de atención médica de pacientes, proveedores o individuos de la población general (20).

Recopilan información sobre personas representativas en la población objetivo, ya sean pacientes, médicos o población general. Con estos diseños, las encuestas pueden proporcionar

información sobre todos los miembros objetivo, no solo los que participan en un estudio clínico aleatorizado determinado, sino los miembros de un plan de salud en particular (20).

Como resultado, los datos de las encuestas de salud, metodológicamente rigurosas, pueden hacer contribuciones únicas sobre la generalización de los tratamientos y sus impactos y sobre el uso y los gastos de los servicios de salud (20).

La principal limitante de los datos provenientes de las encuestas de salud para las decisiones de cobertura inicial y reembolso se relaciona con la falta de datos relevantes sobre productos específicos. Los datos de la encuesta también están sujetos a la subjetividad y sesgo propio de la memoria de quien la responde (20).

5.2.5 Propósito de estudios de vida real

5.2.5.1 Resultados clínicos

Son los estudios de vida real que buscan realizar medidas biológicas de morbilidad (por ejemplo, presión arterial, nivel de colesterol, síntomas y efectos secundarios) y de mortalidad, con base en el análisis de registros de pacientes y bases de datos observacionales (20).

5.2.5.2 Resultados económicos

Corresponde a aquellos estudios de vida real que permiten definir estimaciones de la utilización de recursos médicos y no médicos y sus costos asociados. Estos datos se utilizan para proyectar el costo esperado de una intervención en el mundo real, por ejemplo, en el numerador de una relación costo-efectividad. Muchas fuentes de datos de vida real son útiles para proporcionar información de uso y costo (20).

5.2.5.3 Resultados de pacientes

La FDA (*US Food and Drug Administration*) ha institucionalizado el término de resultados reportados por el paciente (*Patient reported outcomes*) para hacer referencia a cualquier reporte que provenga directamente de ellos y que se relacione con la condición de

salud, síntomas, estado funcional, calidad de vida, resultados y satisfacción con el tratamiento, preferencia, y adherencia. Algunos autores consideran que los resultados de los pacientes relacionados con enfermedades, lesiones, tratamientos o políticas son importantes porque son la única voz directa que un individuo tiene en el proceso de toma de decisiones en salud(20).

5.3 Marco legal colombiano

5.3.1 Resolución 8430 de 1993

Esta disposición generada por el Ministerio de Salud en octubre de 1993 establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Dentro de los artículos más representativos de esta resolución para los fines del presente trabajo, se destacan(17):

- **Artículo 11:** clasifica las investigaciones en categorías según el riesgo:

Estudios sin riesgo: aquellos que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Estudios con riesgo mínimo: aquellos estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico, tratamientos rutinarios, investigación con medicamentos de uso común con amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el Artículo 55 de la resolución 8430 de 1993.

- **Artículo 16:** establece los requisitos que debe cumplir el consentimiento informado:

En el caso de las investigaciones con riesgo mínimo, el comité de ética en investigación es quien debe evaluar si se puede considerar que el consentimiento se obtenga sin la necesidad de formularse por escrito.

En investigaciones sin riesgo, el comité de ética podrá dispensar al investigador de obtener el consentimiento informado.

5.3.2 Ley estatutaria n.º 1581 de 2012 – protección de datos personales

Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales. De acuerdo con el propósito del presente trabajo, se resaltan los siguientes artículos (18):

- **Artículo 5:** Datos sensibles

Define como datos sensibles aquellos que afectan la intimidad del titular o cuyo uso indebido puede generar su discriminación incluyendo los datos relativos a la salud, a la vida sexual y los datos biométricos.

- **Artículo 6:** tratamiento de datos sensibles

Se prohíbe el manejo de datos sensibles, excepto cuando: el titular o en este caso el paciente, haya dado su autorización explícita o cuando el tratamiento tenga una finalidad histórica, estadística o científica. En este evento deberán adoptarse las medidas conducentes a la supresión de identidad de los pacientes.

5.3.3. Lista de verificación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima)

De acuerdo con lo definido en el formato denominado lista de verificación para la recepción de documentos relacionados con protocolos de investigación emitido por el Instituto de vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, los estudios fase IV observacionales requieren notificarse a dicha institución para su revisión (25).

5.4 Marco ético internacional

5.4.1 Declaración universal de los Derechos humanos y Bioética de 2005

En octubre de 2005, la conferencia general de la Unesco aprobó por aclamación la declaración universal de los Derechos Humanos y Bioética (26), la cual aborda problemas éticos relacionados con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas y su interacción con los seres humanos.

En el marco de esta declaración vale la pena resaltar los siguientes principios relacionados con el propósito de este trabajo, los cuales deben ser respetados en el marco de las investigaciones con pacientes.

- **Artículo 3:** Dignidad Humana y Derechos Humanos

Se debe respetar la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales.

- **Artículo 6:** Consentimiento informado

La investigación científica solo se debe llevar a cabo previo consentimiento libre, expreso e informado. Las excepciones a este principio se deben hacer solo de conformidad con las normas éticas y jurídicas de cada Estado.

- **Artículo 9:** Privacidad y confidencialidad

La privacidad de las personas y la confidencialidad de la información que les atañe deben ser respetadas. En la medida de lo posible, esa información no debe ser usada o revelada para fines distintos de los que determinaron su recolección o para los que se obtuvo el consentimiento.

5.4.2 Principios de Helsinki de 2013

La declaración de Helsinki de 2013 (4) constituye una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

En relación con el propósito del presente trabajo, se resaltan los siguientes artículos:

- **Artículo 24: Privacidad y confidencialidad**

Se deben tomar toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

- **Artículos 35 y 36: inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados**

Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores tienen obligaciones éticas con respecto de la publicación y difusión de los resultados de su investigación.

Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes.

Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o, de lo contrario, deben estar a la disposición del público.

En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflicto de intereses.

Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

5.4.3 Informe Belmont

En respuesta al experimento de Tuskegee, el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos definió, en 1979, los principios éticos y lineamientos para la protección de los sujetos de investigación. El informe Belmont sirve hoy como documento histórico y entrega el marco ético para entender las regulaciones del uso de sujetos humanos en la investigación. Estableció en el apartado B los tres principios éticos básicos relevantes en la investigación con seres humanos(27):

- Respeto por las personas: protección de la autonomía de todas las personas, tratándolas con cortesía y respeto y permitiendo su consentimiento informado y voluntario. Los investigadores deben ser veraces y no engañar
- Beneficencia: la filosofía de “no dañar” mientras se maximizan beneficios para la investigación, minimiza riesgos para los participantes y
- Justicia: asegurar que los procedimientos sean razonables, no explotadores, bien conducidos y administrados de manera justa e igualitaria, incluyendo la distribución justa de costos y potenciales beneficios a los participantes de la investigación

5.4.4 Principios propuestos por Ezequiel Emmanuel

Ezequiel Emmanuel es un oncólogo estadounidense y especialista en bioética del Center for American Progress. Presidente fundador del departamento de Bioética del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Propuso un modelo que constituye una propuesta frente a los diferentes modelos existentes en los marcos regulatorios y éticos del mundo, constituido por una serie de principios enfocados en permitir la evaluación, reflexión y debate alrededor de la investigación científica en seres humanos (28).

Colaboración con la comunidad: los ensayos deben responder a las necesidades de la comunidad y, por tanto, debe involucrarla donde se llevan a cabo.

Valor social: para ser ética, la investigación clínica debe tener valor, lo que representa un juicio sobre la importancia social, científica o clínica de la investigación. Por esto, la investigación debe evaluar una intervención que conduzca a mejoras en la salud o bienestar de la población a fin de asegurar el uso responsable de los recursos limitados de tiempo, dinero y espacio, y evitar la explotación.

Validez científica: toda investigación debe generar resultados válidos y confiables. En este sentido, debe tener un objetivo científico claro, es decir, estar diseñada usando principios, métodos y prácticas de efecto seguro aceptados, tener poder suficiente para probar definitivamente el objetivo, un plan de análisis de datos verosímil y llevarse a cabo.

Selección equitativa del sujeto: la identificación y selección de los sujetos potenciales que participarán en una investigación deben ser equitativas. Esto implica la selección por interrogantes científicos, oportunidad de participar a todos, y la aplicabilidad de beneficio para los participantes.

Proporción favorable de riesgo beneficio: se debe garantizar que los riesgos potenciales a sujetos individuales se minimicen, los beneficios potenciales se maximizan y los beneficios potenciales exceden a los riesgos sumados.

Evaluación independiente: es necesario asegurar que la investigación sea revisada por peritos apropiados no afiliados al estudio y que tengan autoridad para aprobar, enmendar o cancelar la investigación.

Consentimiento informado: se realiza con el propósito de asegurar que los individuos participen en la investigación solo cuando sea compatible con sus valores, intereses y preferencias, de manera que les permita tomar decisiones racionales y libres.

Respeto a los sujetos participantes: los sujetos deben ser tratados con respeto mientras participan en la investigación, por lo que es indispensable permitirles retirarse del estudio, respetarles su privacidad, asegurar su permanente protección, informarles de los resultados y vigilar su bienestar.

5.4.5 Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos - Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) 2016

Define 25 pautas que se deben aplicar en la revisión ética de los protocolos de investigación (29). Estos principios éticos se consideran universales.

Pauta Descripción

- 1 Valor social y científico, y respeto de los derechos
- 2 Investigación en entornos de escasos recursos
- 3 Distribución equitativa de beneficios y cargas en la selección de individuos y grupos de participantes en una investigación
- 4 Beneficios individuales y riesgos de una investigación
- 5 Elección del mecanismo de control en ensayos clínicos
- 6 Atención de las necesidades de salud de los participantes
- 7 Involucramiento de la comunidad
- 8 Asociaciones de colaboración y formación de capacidad para la investigación y la revisión de la investigación
- 9 Personas que tienen capacidad de dar consentimiento informado
- 10 Modificaciones y dispensas del consentimiento informado
- 11 Recolección, almacenamiento y uso de materiales biológicos y datos relacionados
- 12 Recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud
- 13 Reembolso y compensación para los participantes
- 14 Tratamiento y compensación por daños relacionados con una investigación
- 15 Investigación con personas y grupos vulnerables
- 16 Investigación con adultos que no tienen capacidad de dar consentimiento informado
- 17 Investigación con niños y adolescentes
- 18 Las mujeres como participantes en una investigación
- 19 Las mujeres durante el embarazo y la lactancia

- 20 Investigación en situaciones de desastre y brotes de enfermedades
- 21 Ensayos aleatorizados por conglomerado
- 22 Uso de datos obtenidos en línea y de herramientas digitales en la investigación relacionada con la salud
- 23 Requisitos para establecer comités de ética de la investigación y para la revisión de protocolos
- 24 Rendición pública de cuentas sobre la investigación relacionada con la salud
- 25 Conflictos de intereses

Las pautas vale la pena mencionar por su relevancia para los estudios observacionales retrospectivos con fuente secundaria son:

- **Pauta 10: Modificaciones y dispensas del consentimiento informado**

Los investigadores no deben iniciar una investigación con seres humanos sin haber obtenido el consentimiento informado de cada participante o de un representante legalmente autorizado, a menos que hayan recibido la aprobación explícita de un comité de ética de la investigación. Antes de conceder la dispensa del consentimiento informado, los investigadores y los comités de ética de la investigación deberían primero procurar determinar si se podría modificar el consentimiento informado de una manera que preserve la capacidad del participante para comprender la naturaleza general de la investigación y decidir si participa.

Un comité de ética de la investigación puede aprobar una modificación o dispensa del consentimiento informado para una investigación si:

- no sería factible o viable realizar la investigación sin esta dispensa o modificación;
- la investigación tiene un valor social importante; y
- la investigación entraña apenas riesgos mínimos para los participantes.

- **Pauta 22: uso de datos obtenidos en línea y de herramientas digitales en la investigación relacionada con la salud**

Cuando los investigadores usan el entorno virtual y herramientas digitales para obtener datos para una investigación relacionada con la salud, deberían aplicar medidas de

protección de la privacidad para resguardar a las personas de la posibilidad de que se revele directamente su información personal o esta pueda de alguna otra forma inferirse cuando los conjuntos de datos se publiquen, compartan, combinen o vinculen. Los investigadores deberían evaluar los riesgos de su investigación para la privacidad, mitigar estos riesgos en lo posible y describir los riesgos restantes en el protocolo de investigación. Deberían prever, controlar, monitorear y examinar las interacciones con sus datos en todas las etapas de la investigación.

Los investigadores deberían informarles a las personas cuyos datos se pueden utilizar en el contexto de una investigación en un entorno en línea sobre:

- La finalidad y el contexto de los usos previstos para los datos y la información;
- Las medidas de privacidad y seguridad adoptadas para proteger sus datos, así como cualquier riesgo de privacidad relacionado; y
- Las limitaciones de las medidas usadas y los riesgos de privacidad que podrían quedar a pesar de las medidas de protección.

Si la persona se rehúsa, los investigadores se deben abstener de usar sus datos. Este procedimiento para solicitar de manera informada no ser incluido debe cumplir las siguientes condiciones: 1) los pacientes deben estar al tanto de su existencia; 2) se les debe suministrar información suficiente; 3) se les debe informar de que pueden retirar sus datos; y 4. tiene que ofrecérseles una posibilidad genuina de objetar.

Los investigadores que recolectan datos sobre personas y grupos a través de sitios web de libre acceso sin interactuar directamente con las personas deberían, como mínimo, obtener permiso de los administradores del sitio web, publicar un aviso sobre la intención de realizar una investigación y asegurarse de cumplir los términos oficiales de uso del sitio web.

También deben describir en el protocolo cómo se tratarán los datos obtenidos en línea y herramientas digitales, junto con los posibles riesgos de la investigación y cómo se han de mitigar.

- **Pauta 24: Rendición pública de cuentas**

Los investigadores deben registrar sus estudios, publicar los resultados y compartirlos de manera oportuna, tanto los positivos como los negativos y no concluyentes o estar públicamente disponibles. Cualquier publicación o reporte resultante de investigaciones debería indicar cual comité de ética ha autorizado el estudio.

5.4.6 Bases de datos para registro de estudios con humanos

Los registros de estudios clínicos son herramientas establecidas para mejorar el acceso a la información de los estudios, permitiendo manejar los sesgos de publicación y reporte. El comité internacional de editores de revistas médicas ICMJE (*International Committee of Medical Journal Editors*) ha definido la obligatoriedad de que los protocolos de los estudios clínicos sean publicados antes de la inscripción del primer paciente, a fin de considerar que se pueda permitir la publicación del resultado en las revistas científicas.

Clinical trials es una página web, se accede en <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Fue desarrollado por NIH (*National Institutes of Health*), en 2007, por solicitud de la entidad encargada de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) que ordenó que los patrocinadores de los ensayos clínicos registren e informen los resultados de los ensayos clínicos y estudios observacionales en ClinicalTrials.gov.

Por otra parte, EU PAS Register® <http://www.encepp.eu/encepp/studySearch.htm> es el registro del European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

(EnCEPP), creado en 2007 por European Medicines Agency (EMA) para documentar los estudios no intervencionales postautorización (PAS).

Existen otras bases de datos de carácter internacional en las que se pueden registrar los ensayos clínicos con humanos, entre ellas: www.anzctr.org.au, www.ISRCTN.org, www.uminac.jp/ctr/index/htm, www.trialregister.nl

5.4.7 Lineamientos éticos específicos para estudios observacionales no intervencionales postautorización

5.4.7.1 Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

5.4.7.1.1 Código de Ética – EnCePP. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

La versión inicial fue desarrollada en 2010. La actualización realizada en 2017 establece directrices destinadas a promover y respaldar la independencia científica y la transparencia en todo el proceso de investigación de farmacoepidemiología y farmacovigilancia y, en consecuencia, fortalecer la confianza del público en general, la comunidad científica y todas las partes interesadas en la integridad y el valor de la investigación. Adicionalmente desarrolló una lista de chequeo para hacer énfasis en los elementos clave del código relevantes al momento de comenzar el estudio(8).

Los principios éticos destacados por el código de Ética de EnCEPP son:

Independencia científica: necesaria para garantizar la mejor relación entre los investigadores, los financiadores del estudio, las organizaciones de investigación contratadas (CRO) desde la definición del protocolo hasta la publicación de los resultados.

Transparencia: se debe garantizar el nivel más alto de transparencia en la información relevante relacionada con el estudio. Esto incluye proporcionar información sobre el protocolo del estudio y sus revisiones y la publicación de los resultados del estudio.

5.4.7.1.2 Guía de buenas prácticas en farmacoepidemiología – ISPE. International Society for Pharmacoepidemiology

La versión inicial fue desarrollada en 2004. La actualización realizada en 2015 establece lineamientos en *Buenas Prácticas de Farmacoepidemiología- Good Pharmacoepidemiology Practices* (GPP) para garantizar la calidad e integridad de la investigación farmacoepidemiológica y proporcionar documentación adecuada de los métodos y resultados de la investigación.

El código define los requerimientos específicos en torno del desarrollo del protocolo, responsabilidades, conducción del estudio, comunicación, reporte de eventos adversos y archivo.

5.4.7.1.3 Module VIII – Post-authorization safety studies - Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – European Medicine Agencies – EMA

Las buenas prácticas de farmacovigilancia (GVP) son un conjunto de medidas diseñadas para facilitar el desempeño de la farmacovigilancia en la Unión Europea.

El módulo VIII fue publicado en 2012 y actualizado en 2016. Este documento proporciona orientación general para la transparencia, estándares científicos y estándares de calidad de Post-authorisation Safety Studies (PASS) no intervencionales realizado voluntariamente o de conformidad con una obligación impuesta por una autoridad competente de la Unión Europea(10).

5.4.7.1.4 Mejores prácticas para realizar y reportar estudios de seguridad farmacoepidemiológicos usando datos electrónicos de salud - Guía para la industria y Food and Drug Administration (FDA)

Guía creada por *Food and Drug Administration* (FDA) en 2013. Describe las mejores prácticas para realizar y reportar estudios de seguridad farmacoepidemiológica utilizando datos electrónicos de atención médica(11).

5.4.7.2 Economía de la salud e investigación de resultados

5.4.7.2.1 Código de Ética - ISPOR. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*

La versión inicial fue desarrollada en 2010. La actualización en 2017(6), establece 72 directrices destinadas a garantizar que la investigación se diseñe, realice y reporte de la manera más apropiada y ética posible cumpliendo los principios del informe Belmont: Respeto por las personas, beneficencia y justicia.

- La aplicación de estos principios requiere de una consideración cuidadosa del consentimiento informado y voluntario, los riesgos y beneficios, y la selección de participantes para la investigación.
- Todos los estudios Health Economics and Outcome research deben respetar y proteger los sujetos humanos incluidos en estos estudios, utilizando los principios de la Declaración de Helsinki 2013.
- La investigación médica está sujeta a estándares éticos que promueven y garantizan el respeto de todos los sujetos humanos y protegen su salud y sus derechos. Si bien el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca puede tener prioridad sobre los derechos e intereses de los participantes individuales de la investigación.
- El Código de ISPOR hace énfasis adicional en la privacidad, la transparencia y el respeto por la dignidad.

Los principios éticos definidos por el código de Ética de ISPOR son:

- Privacidad y confidencialidad La información de salud y otros datos personales de los pacientes se deben manejar con el mayor cuidado para que la confidencialidad del paciente se mantenga en todo momento y que no se produzcan violaciones a la privacidad del paciente.
- Transparencia e integridad Las fuentes de financiamiento deben ser claramente reconocidas, y cualquier conflicto de intereses debe ser declarado. El diseño, la realización y, especialmente, la presentación de informes del estudio deben ser un reflejo objetivo (imparcial) de todo el conjunto de hallazgos generados.
- Respeto por la dignidad: La investigación y discusión de los miembros debe respetar la dignidad de todos los participantes (participantes, proveedores e investigadores) . Se debe respetar la autonomía de los participantes de la investigación al diseñar y realizar estudios, que incluyen específicamente, entre otros, el consentimiento informado y la privacidad de los datos.

5.4.7.3 Listado de chequeo para evaluar el óptimo desarrollo y publicación de estudios observacionales

5.4.7.3.1 Lista de chequeo de STROBE

STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). En 2007 un grupo internacional de epidemiólogos y estadistas desarrolló una lista de chequeo con 22 puntos esenciales que deben ser considerados en las publicaciones de los estudios observacionales. Esta lista les sirve de ayuda a los autores y a quienes realizan las revisiones de las publicaciones(12).

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

5.4.7.3.2 Principios de GRACE

GRACE - Good Research for Comparative Effectiveness. Es una iniciativa que representa perspectivas desde académicos, gubernamentales y sectores privados en Estados Unidos, Europa, Asia y África. Permite que los proveedores de atención médica, investigadores y encargados de la toma de decisiones evalúen la calidad de los estudios no intervencionales de efectividad comparativa.

En 2009 planteó tres principios que sirven como guía para diseñar y evaluar los estudios de efectividad comparativa que se analizan a través de preguntas descritas en la Tabla 3. En 2014 realizó la validación de un check list de preguntas que permiten evaluar la implementación de estos principios(13).

Tabla 3. Principios y preguntas de chequeo para estudios no observacionales definidos por GRACE.

Principios	Pregunta General
Partes del plan de estudios	¿Fueron los planes de estudio (incluyendo preguntas de investigación, principales comparaciones, resultados, etc.) especificados antes de realizar el estudio?
Elementos clave para una adecuada conducta y reporte	¿Se realizó y analizó el estudio de manera consistente con las buenas prácticas y se informaron detalles suficientes para la evaluación y la replicación?
Formas de evaluar la exactitud de las inferencias de efectividad comparativa para una población de intereses	¿Qué tan válida es la interpretación de la efectividad comparativa para la población de interés, asumiendo métodos sólidos y un seguimiento apropiado?

Fuente: propia.

6. REALIDAD ACTUAL DE FUENTES SECUNDARIAS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES EN COLOMBIA

6.1 Datos generados por sistemas de vigilancia

La información relacionada con la salud se ha recopilado durante décadas y la reforma del sistema de salud de 1993 impuso la necesidad de desarrollar mejores sistemas de información. El campo de la economía de la salud se ha beneficiado de esto, ya que con base en esta información se pueden utilizar modelos de simulación o producir análisis de impacto presupuestario con datos epidemiológicos, clínicos y de costos locales (1).

6.1.1 Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud en Colombia - Sivigila

Fue creado para recolectar en forma sistemática y oportuna la información sobre la dinámica de los eventos que afecten o puedan afectar la salud de la población colombiana. Este registro incluye información de enfermedades prevenibles por vacunación, enfermedades transmitidas por vectores, tuberculosis, lepra, enfermedades transmitidas sexualmente, VIH / sida, zoonosis, accidentes de ofidio, intoxicaciones y enfermedades crónicas (diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares) (1).

6.1.2 Sistema Integral de Información del Ministerio de la Protección Social - Sispro

Es una herramienta que permite obtener, procesar y consolidar la información necesaria para la toma de decisiones que apoyen la elaboración de políticas, el monitoreo regulatorio y la gestión de servicios en cada uno de los niveles y en los procesos esenciales del sector: aseguramiento, financiamiento, oferta, demanda y uso de servicios. Suministra información para toda la ciudadanía. Mantiene el registro de cada contacto que una persona tiene con el

sistema de salud. Para cada contacto, se registra el lugar donde se presta el servicio, la edad y el sexo del paciente, el servicio prestado y el diagnóstico principal, según la clasificación de la CIE-10, junto con el número de identificación del paciente. La precisión de este diagnóstico ha sido cuestionada, pero aparentemente los datos tienden a ser mejores para enfermedades de alto costo, ya que el reembolso dependerá de ello. Muchos grupos de investigación están ahora usando la información de Sispro, y la cantidad de artículos basados en ella, probablemente, aumentará en los próximos años (1).

6.2 Historias clínicas y bases de datos de registro médico electrónico

La Ley 1438 de 2011 definió la obligatoriedad de historia clínica electrónica en Colombia a partir del 31 de diciembre de 2013. Hoy, entonces, todas las instituciones del país deberán tener un registro médico electrónico para la atención de sus pacientes que asegure todas las condiciones de privacidad de datos y de confidencialidad que la ley exige. Por tanto, este registro constituye una fuente de datos secundaria para la realización de estudios observacionales de vida real (30).

Hoy existe en el Congreso un proyecto de ley que busca que exista una historia clínica electrónica única con el propósito de crear un sistema que unifique y albergue de forma digital la historia clínica de los colombianos pertenecientes al sistema de salud, desde su nacimiento hasta su muerte. Así, los ponentes esperan que el paciente pueda acceder de forma fácil y rápida a su historial médico, sin importar la entidad prestadora de salud a la que acuda(31). Surge entonces la necesidad de garantizar que este sistema asegure que se cumplan los requisitos de seguridad de información y cibernética y además deberá respetar lo señalado en la Ley de *Habeas Data*.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

7.1 Puntos de coincidencia entre los códigos de ética.

Los tres códigos de ética que determinan directrices acerca de la realización de estudios observacionales de vida real, identificados en el desarrollo de este trabajo de investigación fueron: *Internacional Society for Pharmacoepidemiology - Good pharmacoepidemiologic practice* (ISPE), *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) y *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (EnCePP).

Se realizó una comparación del contenido de los códigos en mención a fin de realizar la identificación de los principios éticos que deben regir la implementación estudios de vida real de fuentes secundarias y establecer los puntos de convergencia existentes.

La descripción detallada de la comparación de los tres códigos se halla en el Anexo I.

Las principales conclusiones de esta comparación son:

- Alcance:

Los tres códigos estipulan directrices para la realización de estudios observacionales.

- Principios rectores:

ISPOR define principios éticos basados en la protección del sujeto de investigación, como son la privacidad, la transparencia y el respeto por la dignidad del paciente. Por otra parte, EnCePP determina como principios básicos la independencia científica de los investigadores y la transparencia e ISPE, aunque propende por la calidad e integridad de la investigación farmacoepidemiológica, no se considera un código de conducta sino tan solo una guía de buenas prácticas.

- Comité independiente:

Los tres códigos definen la necesidad de que un comité de ética independiente apruebe la realización del proyecto de investigación y asegure que los derechos de los involucrados en el estudio sean protegidos.

- Consentimiento informado:

ISPE es el único código que menciona que puede ser necesario un consentimiento adicional cuando hay un riesgo para los pacientes o cuando los datos de una fuente secundaria contienen información personal. ISPOR y EnCePP no hacen mención explícita al respecto.

- Seguridad y reporte de eventos adversos:

ISPOR e IPSE resaltan la obligatoriedad de realizar un reporte de eventos adversos en estudios observacionales de fuente primaria. IPSE hace referencia a que en los estudios con fuente secundaria es requerido el reporte de eventos adversos únicamente cuando esta fuente proviene directamente de registros médicos.

- Derechos de propiedad intelectual:

ISPOR y EnCePP mencionan la necesidad de asegurar el cumplimiento de los derechos de propiedad intelectual al usar bases de datos secundarias, mientras que ISPE no incluye ninguna directriz específica al respecto.

- Base de datos secundarias:

ISPOR menciona que en los casos que se use información de bases de datos, se debe describir con detalle los enfoques, métodos usados en el análisis y la tecnología analizada. ISPE define que en los estudios de fuente secundaria con análisis de bases de datos, no se requiere la revisión del comité independiente si los datos que recopilan son anónimos o disponibles públicamente.

- Seguridad de datos:

Los tres códigos establecen dentro de sus directrices la necesidad de garantizar la seguridad de los datos.

- Registro en bases de datos:

Los tres códigos respaldan la necesidad de registrar los estudios observacionales en bases de datos.

- Contrato entre investigador y financiador:

EnCePP e ISPE dan directrices sobre la necesidad de que exista un contrato entre el financiador y el investigador con responsabilidades claramente definidas. ISPOR no incluye ninguna directriz específica al respecto.

- Protocolo:

EnCePP e ISPE dan directrices sobre la necesidad de que se desarrolle un protocolo para el estudio. ISPE detalla de manera específica los requerimientos que deben estar incluidos en el protocolo para garantizar la protección de los derechos de los sujetos de investigación. ISPOR no incluye ninguna directriz específica al respecto.

- Análisis de datos:

ISPOR resalta la importancia de la sensatez y transparencia en el análisis de los datos, por el potencial del sesgo existente al revisar fuentes de datos secundarias. EnCePP menciona que el protocolo debe incluir una descripción de cómo se realizará el análisis de datos e ISPE da parámetros sobre cómo analizar los datos y controlar los sesgos.

- Declaración de conflicto de intereses:

Los tres códigos hacen referencia a la necesidad de asegurar una declaración de los conflictos de intereses existentes durante el desarrollo de los estudios.

- **Publicación de resultados:**

Los tres códigos definen la obligatoriedad de incluir un plan de comunicaciones en el contrato definido entre el investigador y el patrocinador. El primero es el responsable de preparar la publicación y el segundo tiene el derecho de generar sus comentarios antes de la publicación final. EnCeEP e ISPE mencionan que las presentaciones a una audiencia restringida no son suficientes para la publicación de los resultados. ISPOR y EnCePP recomiendan que las publicaciones se hagan en revistas revisadas por pares.

- **Limitaciones del estudio:**

ISPOR e ISPE mencionan dentro de sus directrices, la relevancia que tiene el realizar la declaración de las limitaciones del estudio. ISPOR refiere la necesidad de divulgar cualquier riesgo de sesgo al usar fuentes secundarias.

El análisis del contenido de estos códigos ha permitido identificar una coincidencia de los mismos acerca de la necesidad de que un comité de ética independiente apruebe la realización del proyecto de investigación y asegure que los derechos de los involucrados en el estudio sean protegidos. Igualmente coinciden en la necesidad de garantizar la seguridad de los datos. Estas similitudes dejan ver la existencia de una coherencia entre los tres códigos frente al respeto por los derechos de los pacientes cuyos datos son analizados en el desarrollo de los estudios observacionales de vida real.

Asimismo, los tres códigos confluyen en que es necesario garantizar el registro de los estudios en las bases de datos internacionales, lo que permite identificar una convergencia en la importancia de transparentar el propósito de los estudios observacionales a través de la divulgación del protocolo.

7.2 Realidades del entorno ético y legal en estudios de vida real

La revisión del marco conceptual de los estudios de vida real con fuentes secundarias ha permitido realizar un análisis de las realidades del entorno ético y legal de estudios observacionales, identificando puntos de gran relevancia que se resaltan a continuación:

7.2.1 Subregistro de los estudios observacionales en repositorios de clinical trials y EU

PAS Register ®

Con el propósito de comparar la cantidad de estudios observacionales con el número de los estudios intervencionales registrados en ambos repositorios, durante el desarrollo de este estudio, el autor del mismo –para efectuar el presente trabajo– consultó las páginas web de clinical trials y EUPAS Register, obteniendo el número de los estudios publicados el 18 de abril de 2019. Las tablas 4 y 5 demuestran el resultado del conteo de estudios publicados a esta fecha.

Tabla 4. Cantidad de estudios intervencionales y observacionales publicados en clinicaltrials.gov a 18 de abril 2019 – fuente propia.

Tipo de estudio	Número de estudios publicados a 18 abril de 2019	Análisis porcentual
Todos los tipos	303,342	100 %
Intervencionales (ECA) y otros	241,559	80 %
Observacionales	61,783	20 %

Tabla 5. Cantidad de estudios intervencionales y observacionales publicados en EU PAS Register a 18 de abril de 2019.

Tipo de estudio	Número de estudios publicados a 18 abril de 2019	Análisis porcentual
Todos los tipos	1,499	100 %
Intervencionales (ECA) y otros	241	16 %
Observacionales	1,258	84 %

Fuente: propia.

Del anterior análisis realizado por el autor del presente trabajo, se evidencia que la mayoría de los registros efectuados en Clinical trials están relacionados con estudios intervencionales.

Lo contrario sucede con los registros realizados en EUPAS Register®, en el sentido de que en este último el requerimiento explícito realizado por la EMA fue documentar los estudios no intervencionales postautorización.

Al analizar de manera conjunta el número de estudios publicados en ambos repositorios, se observa que de los 304,841 estudios publicados en ambas bases de datos, solo 63,041 (20%) corresponden a estudios observacionales. Por consiguiente, se evidencia un subregistro de los mismos, ya que tan solo 1 de cada 5 estudios reportados en estos registros son estudios de vida real. Este porcentaje de registro coincide con las cifras estimadas en publicaciones que mencionan que tan solo el 17 % de los estudios de clinical trials.gov corresponden a estudios observacionales (32).

El bajo registro de estudios observacionales en las bases de datos lleva a un cuestionamiento del cumplimiento del principio de Helsinki relacionado con la publicación de los estudios y de sus resultados. Esto puede generar un cuestionamiento ético frente a la transparencia de los investigadores que lideran los estudios de vida real. El publicar el protocolo del estudio observacional antes del inicio del estudio permite, además, poder realizar una comparación entre los objetivos definidos y los resultados identificados. Se podría, entonces, interpretar que la ausencia del registro de protocolos en las bases de datos internacionales demuestra intereses inadecuados tras la realización de los estudios observacionales.

Adicional a esto, se debe tener presente que el registro de los protocolos previo al inicio de los estudios es también un mecanismo que permite evitar la duplicidad de análisis

observacionales, lo que podría también generar un cuestionamiento ético frente al uso inadecuado de los recursos al hacer investigaciones ya existentes.

7.2.2 Ausencia de legislación y autorregulación local específica en torno de estudios observacionales de vida real

Hace 26 años, la realidad del sistema de salud era claramente diferente a hoy. Para ese entonces, la Ley 100 emergía recientemente y las entidades de salud estaban iniciando hasta ahora su organización. El entorno del sistema de salud no tenía aún la demanda que hoy existe frente a la necesidad de documentar el balance riesgo - beneficio de las intervenciones en salud y asegurar un control adecuado del gasto.

Como se expuso en el apartado del marco legal y regulatorio, no existe ninguna reglamentación específica que delimite las directrices legales de estudios observacionales en Colombia. El Invima menciona, en forma somera, dentro de sus guías y formatos de requerimientos para presentación de protocolos que los estudios fase IV observacionales se deben notificar a esta institución para su revisión.

Tampoco se observa que los códigos de autorregulación ética de las industrias farmacéuticas hayan incorporado, dentro de sus recientes actualizaciones, algunas directrices específicas sobre la implementación de los estudios observacionales que hoy patrocinan o realizan de manera directa.

Al analizar la escasa legislación existente en la materia surge, entonces, el cuestionamiento de cómo asegurar la privacidad y la confidencialidad, en los pacientes cuya información personal sensible es buscada y analizada permanentemente por actores del sistema de salud, si la legislación existente no tiene directrices específicas para la realización de los estudios observacionales de vida real y considera que la manipulación de información personal sensible no genera ningún riesgo para el paciente. Igualmente se cuestiona si esta legislación

permite el cumplimiento de los principios de Helsinki acerca de la publicación transparente de los datos y protocolos de los estudios.

Se debe , entonces, contemplar en la legislación colombiana una resolución específica para la realización de estudios observacionales de vida real. Esta resolución debería involucrar requerimientos frente a:

- una nueva categorización del riesgo real de los estudios observacionales con fuente secundaria evitando identificarlos como sin riesgo alguno para el paciente, porque como se ha expuesto en el desarrollo de este trabajo, el manejo de la información sensible de pacientes registrada en las historias clínicas podría llevar a violación a la protección de los derechos que tiene el paciente como sujeto de investigación.
- la obligatoriedad del investigador para reportar en las bases de datos internacionales los protocolos de estudios observacionales de vida real, siendo un requisito para que los comités de ética avalen la implementación de este estudio.
- la obligatoriedad del investigador para enviar a publicación, por parte de revistas científicas o de farmacoeconomía, el resultado del estudio observacional, dejando constancia de este sometimiento.
- la obligatoriedad del investigador para notificar al Invima la realización de estudios de vida real que involucren medicamentos y dispositivos aprobados y no aprobados en Colombia.
- la obligatoriedad de las instituciones que custodian las fuentes secundarias para garantizar la seguridad de los datos generados en historias clínicas electrónicas, bases de datos administrativas, sistemas de vigilancia, entre otros.

- la obligatoriedad de los investigadores y de las instituciones que custodian las fuentes secundarias de anonimizar los datos de los pacientes al momento de realizar los análisis observacionales de vida real.
- la obligatoriedad de las instituciones que custodian las fuentes secundarias para obtener la autorización del paciente a fin de que la información de su historia clínica electrónica pueda ser utilizada para la realización de análisis observacionales. Esta autorización se puede dar de manera general permitiendo que de una forma segura sus datos puedan ser usados para los estudios observacionales futuros sin que esto exija un consentimiento expreso.
- la obligatoriedad de los comités de ética frente al análisis de los protocolos de estudios observacionales de vida real.

Adicionalmente, los códigos de autorregulación de la industria farmacéutica deben incluir también las directrices relacionadas con sus responsabilidades como investigadores o patrocinadores de la investigación generada alrededor de estudios observacionales de vida real.

7.2.3 Cuestionamientos éticos y metodológicos frente a los estudios observacionales de vida real

A través de la revisión de la literatura, se identificaron diferentes cuestionamientos éticos realizados acerca del desarrollo de estudios observacionales de vida real.

7.2.3.1 Privacidad y confidencialidad

Algunos autores sostienen que la integridad, la confidencialidad y la seguridad de los datos de salud deben ser objetivos irrenunciables del sistema de salud y más cuando los datos salen de los centros sanitarios y son tratados desde otras instituciones o se comparten con otros profesionales(2). Consideran además necesario asegurar que los nuevos proyectos de

innovación deben tener tecnologías de la información y de comunicación con las debidas garantías de funcionamiento y en las condiciones adecuadas, cumpliendo con el requisito de confidencialidad. Estas tecnologías se enfrentan al reto de proteger la identidad y los atributos sensibles de datos en todo el ciclo de su procesamiento, debiendo respetar las diferentes políticas de protección de datos.

Por otra parte, profesionales en estudios observacionales de vida real de Latinoamérica piensan que a medida que aumenta el uso de estudios de vida real, los problemas de confidencialidad se vuelven cada vez más difíciles. La regulación para la protección de la privacidad del paciente es un componente esencial para construir sistemas sincronizados que generen evidencia de vida real y poder difundir los resultados. Los reguladores europeos y las juntas de revisión ética han generado marcos legales y prácticas estándares en las que se definen reglas como compartir datos solo en lo agregado o analizar datos individuales solo localmente en el sitio donde son generados. Se debe, entonces, monitorear, de manera cuidadosa, la práctica de compartir datos identificables individualmente y establecer reglas estrictas para proteger los derechos de los pacientes, así como asegurar la infraestructura adecuada para anonimizar los registros y disociar la identidad de los pacientes de los datos necesarios en cada caso (1).

Una red de expertos para la excelencia en la innovación en salud supone la existencia de obstáculos para la generación de una evidencia de vida real robusta y utilizable. Ellos opinan que la protección del paciente y la privacidad también son desafíos para la existencia de una evidencia en vida real. Hay una inconsistencia entre las políticas de privacidad de datos y la práctica en referencia al consentimiento del paciente. Las frecuentes violaciones de datos en la industria del cuidado de la salud sugieren que la protección de la privacidad del paciente es inadecuada y podría suponer una amenaza tanto para el consentimiento del paciente para la

investigación de vida real como para el apoyo público y la financiación de programas de investigación(4).

7.2.3.2 Retos metodológicos, sesgos y calidad

Experimentados en estudios observacionales de vida real consideran que la principal preocupación metodológica es la confusión por la falta de asignación al azar. En los estudios observacionales, los pacientes se asignan a un grupo de tratamiento como resultado de la elección del médico, creando un riesgo de que las características de los sujetos en los grupos de tratamiento sean sistemáticamente diferentes (1).

Por otra parte, autores británicos han cuestionado la calidad en estudios de vida real, al mencionar que la confluencia de grandes conjuntos de datos de calidad y procedencia incierta, las herramientas analíticas fáciles que pueden usar los no expertos y la escasez de investigadores con conocimientos metodológicos adecuados pueden dar lugar a estudios y diseños analíticos mal concebidos que generan conclusiones incorrectas o poco fiables(33). Asimismo, estos autores cuestionan la gran cantidad de datos de calidad y procedencia incierta analizados en el marco de los estudios de observacionales de vida real. Los investigadores deben entonces asegurar que en el desarrollo de sus protocolos se definan lineamientos claros alrededor de la calidad de las bases de datos seleccionadas para el desarrollo del estudio y que el comité de ética revise los estándares de protección de datos de las fuentes secundarias utilizadas en estudios observacionales (33).

Es evidente el cuestionamiento, respecto de la validez científica, que realizan tanto autores latinoamericanos como británicos. Ezequiel Emanuel menciona dentro de su propuesta que toda investigación debe generar resultados válidos y confiables, lo que le permite tener suficiente sustento científico para probar el objetivo y adicionalmente tener un plan de análisis de datos creíble e implementable.

7.2.3.3 Subregistro de estudios observacionales de vida real

Autores españoles han considerado que sobre los estudios observacionales de vida real existe un sesgo de publicación considerado como grave deficiencia del actual sistema de comunicación de los resultados de estudios de investigación en seres humanos. Desde el punto de vista ético los investigadores clínicos saben que deben inscribir los ensayos clínicos antes de su inicio en un registro público. Se entiende que este hecho ayudará a reducir el sesgo de publicación. Sin embargo, la mayor parte de los estudios en seres humanos son de tipo observacional y no experimental. Se estima que se han registrado menos del 2 % de los 2 millones de estudios observacionales concluidos o en curso (34).

Por otra parte, autores canadienses mencionan, así como con los estudios clínicos aleatorizados controlados, que se ha documentado un registro incompleto de los estudios observacionales. Refieren además que se ha sugerido que los comités de ética institucional deberían requerir el registro prospectivo de cualquier estudio que involucre a participantes humanos y otros han propuesto que los estudios observacionales bajo el mandato de la *US Food Drug Administration* (FDA) deben estar sujetos a los mismos requisitos para el registro e informe de resultados que los de los ensayos clínicos (35).

El bajo registro de estudios observacionales en las bases de datos lleva a un cuestionamiento del cumplimiento del principio de Helsinki relacionado con la publicación de los estudios y de sus resultados. Esto puede generar un cuestionamiento ético frente a la transparencia de los investigadores que lideran los estudios de vida real. El publicar el protocolo del estudio observacional antes del inicio del estudio permite, además, poder realizar una comparación entre los objetivos definidos y los resultados identificados. Se podría, entonces, interpretar que la ausencia del registro de protocolos en las bases de datos

internacionales demuestra intereses inadecuados tras la realización de los estudios observacionales.

Adicional, se debe tener presente que el registro de los protocolos, previo al inicio de los estudios, es también un mecanismo que permite evitar la duplicidad de análisis observacionales, lo que podría también generar un cuestionamiento ético frente al uso inadecuado de los recursos al hacer investigaciones ya existentes.

8. DISCUSIÓN

8.1 Correlación entre los principios bioéticos y los lineamientos que rigen la implementación de estudios de vida real de fuentes secundarias

Aunque la bioética de hoy no se construye con solo el enunciado de principios, es necesario destacar que el enfoque principialista definido por Tom Beauchamp y James Childress, en 1979, constituye el punto de vista que más difusión y aceptación ha tenido para analizar los problemas bioéticos generados en la práctica médica. Así como lo definen varios autores(36), “los principios de ética biomédica definidos por estos dos filósofos norteamericanos, constituyen un sistema teórico-práctico que permite dar respuestas fundamentadas a los múltiples y difíciles problemas concretos que plantea el desarrollo y la aplicación de las ciencias de la vida y de la salud”. Es por esto que estos principios constituyen una guía para ayudarles a los profesionales sanitarios a establecer con sus pacientes una relación ética correcta.

Estos principios surgen a partir de los tres lineamientos definidos por el informe Belmont en el ámbito de la investigación clínica: beneficencia, justicia y autonomía. Los tres

fueron reformulados por Beauchamp y Childress para ser aplicados en la ética asistencial, incluyendo adicionalmente el principio de no daño o maleficencia al paciente.

En el desarrollo de este trabajo se ha decidido analizar la aplicación de estos principios de ética biomédica en la realización de estudios observacionales de vida real, en razón a que surgen de las directrices que según el Informe Belmont deben regir la investigación clínica en humanos. Adicional, han sido considerados tal y como se ha mencionado previamente, en un referente global para la aplicabilidad de la ética en el ejercicio médico.

El análisis de estos principios de ética biomédica, definidos por Beauchamp y Childress, se complementa con la evaluación de los lineamientos determinados por Ezekiel Emanuel(28). Estos principios definidos por el oncólogo estadounidense fueron descritos para generar un marco específico acerca de la investigación con seres humanos, sin ser promulgados en respuesta a cuestionamientos éticos propios de la investigación intervencional como lo son Belmont y Helsinki. Por tanto, son de gran utilidad para el desarrollo del análisis alrededor de los estudios de vida real observacionales.

8.1.1 Principio de beneficencia

Así como lo definen Beauchamp y Childress, el principio de beneficencia se refiere a la obligación moral de actuar en beneficio de otros por lo que es considerado como la obligación positiva que tienen todos los seres humanos de obrar en beneficio de los demás. Esto implica asegurar un balance adecuado del riesgo - beneficio y minimizar los daños como el dolor, el sufrimiento, la incapacidad y la enfermedad(36).

Ezekiel Emanuel ha definido que el ejercicio ético de la investigación exige que esta tenga un valor social(28). Por esto, el desarrollo de los estudios observacionales con fuente secundaria debe generar un beneficio claro más allá de ayudar a la identificación de resultados científicos, económicos y de pacientes en vida real, debiendo garantizar que la comunidad

realmente lo perciba como un beneficio. Su carácter no intervencional no lo exime de la obligatoriedad de propender en busca de la mejora en la salud. Todo estudio observacional de vida real con fuentes secundarias debe constituir un elemento de ayuda para evaluar las intervenciones médicas que busquen mejorar la salud o bienestar de la población y asegurar el uso responsable de los recursos existentes en el sistema.

Asimismo, con el propósito de garantizar que exista un beneficio en su implementación, la investigación observacional en vida real con fuentes secundarias debe generar resultados científicamente válidos permitiendo de manera confiable utilizar los resultados de análisis en vida real de tecnologías para la toma de decisiones y buscar la mejora en la salud de los pacientes. Por esto, los objetivos propuestos deben ser claros y su diseño debe incluir medidas de mitigación para evitar el sesgo propio de los estudios no aleatorizados. Asimismo, el protocolo del estudio observacional con fuentes secundarias debe definir la aplicación de las guías y listas de chequeo que permitan evaluar la calidad de la evidencia encontrada en este análisis y de las fuentes utilizadas.

De igual manera y así como lo definen las pautas internacionales de CIOMS (29), la rendición pública de cuentas es necesaria para hacer realidad el valor social y científico de toda investigación definidos por Ezekiel Emanuel. Sin conocer el resultado de los estudios observacionales en vida real, no es posible analizar el beneficio que las tecnologías en salud tienen en los pacientes. Es entonces responsabilidad de los investigadores permitirle a la comunidad científica y a la sociedad en general conocer el marco del desarrollo del estudio observacional y poder acceder a los resultados de estos estudios a fin de determinar si la tecnología en salud que es aplicada día a día en la práctica clínica habitual genera o no un beneficio para la salud de los pacientes. De esta forma se garantiza que la sociedad no solo

reciba un beneficio por esta tecnología, sino que además sea consciente de su impacto y del beneficio real del estudio observacional.

Por esto, se considera que ya es hora de que los comités de ética y la regulación local de cada país les solicite a los investigadores de estudios observacionales de vida real registrar los protocolos de los estudios antes de iniciar su implementación, publicar tanto los resultados positivos como los negativos y no concluyentes, y compartir los datos sobre los que se basan estos resultados de manera oportuna.

8.1.2 Principio de no maleficencia

Beuchamp y Childress definen la no maleficencia como la obligación de no infringir daño de forma intencional a otros. Este daño va más allá de exponer al riesgo de muerte al paciente o lesionar su integridad física o psicológica. Una persona daña a otra cuando lesiona su integridad, poniendo en riesgo sus intereses como su reputación, propiedad, privacidad o la libertad. Si el principio de no maleficencia no es respetado, se produce un impacto negativo en la confianza en la medicina(36). Por tanto, la no maleficencia implica el respeto por la privacidad del paciente y la confidencialidad de datos del mismo.

Este principio está así plasmado tanto en los lineamientos definidos por Ezekiel Emanuel(28) como en la declaración universal de Bioética y Derechos Humanos(26) y la declaración de Helsinki de 2013(4). Adicional a esto, las pautas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos - CIOMS 2016(29) hacen referencia y de manera explícita al uso de datos secundarios obtenidos en línea y de herramientas digitales en la investigación relacionada con la salud. El no cumplir con los principios de respeto a la privacidad y confidencialidad en el marco de los estudios observacionales, genera un riesgo legal y reputacional para el investigador. Asimismo, vulnera los derechos de los pacientes generando un daño a sus intereses.

Al irrespetar el derecho a la privacidad de datos del paciente en el marco de un estudio observacional con fuente secundaria y revelar información sensible que permita identificarlo y asociarlo con una patología o condición de salud específica, se produce un daño al sujeto al generar un riesgo de estigmatización, atentando contra su dignidad como persona. Esto constituye, entonces, un principio inquebrantable que debe ser considerado en toda investigación observacional tanto con fuentes primarias como con secundarias. Por esto, los nuevos proyectos de innovación que cuenten con tecnologías de la información y de comunicación deben tener las debidas garantías de funcionamiento para asegurar la confidencialidad de los datos.

De otra parte, la seguridad del paciente, sujeto de investigación, constituye uno de los principales desafíos de toda investigación intervencional. El carácter observacional de los estudios de vida real no desliga a este tipo de estudios de la obligatoriedad de propender por la seguridad de los pacientes y de garantizar el cumplimiento de los estándares internacionales acerca del reporte de los eventos adversos. El no hacerlo constituiría, entonces, una violación al principio de no maleficencia ya que generaría el riesgo de daño por el uso de esta terapia o medicamento en la comunidad de pacientes en general.

Sin embargo, es necesario contextualizar de manera adecuada este requerimiento en el marco de un análisis de fuentes secundarias. El código de buenas prácticas en farmacoepidemiología de IPSE(11) menciona que los estudios con fuentes de datos secundarias que incluyen análisis de registros médicos, por lo general, sí requieren informe de reacciones adversas. En caso de que este sea requerido, el protocolo debe especificar qué datos se recopilan y cómo se informan.

8.1.3 Principio de autonomía

Para Beauchamp y Childress, el término autonomía implica un doble contexto: libertad entendida como actuar independientemente de las influencias y tener la capacidad de intervenir de manera intencionada. Esto implica que el paciente debe proceder libremente de acuerdo con un plan autoescogido, es decir, hacerlo con conocimiento, intención y en ausencia de influencias externas (37).

De otra parte, Ezekiel Emanuel define, dentro de sus principios, la necesidad de implementar un consentimiento informado para asegurar que los sujetos participen solo cuando la investigación es afín a sus principios y les permita conocer la finalidad del estudio, riesgos y beneficios de su participación(28). Por otro lado, CIOMS considera que el consentimiento informado se basa en el principio de que las personas tienen la capacidad de dar su autorización y decidir libremente si desean o no participar en una investigación, protegiendo la libertad de elección de la persona y respetando su autonomía. Del análisis de estas directrices, se puede concluir que vulnerar el principio de autonomía en el marco de una investigación clínica genera una violación al derecho de participación voluntaria en el mismo.

Sin embargo, en el marco de los estudios observacionales existen cuestionamientos relacionados con la implicación que exige el requerir el consentimiento informado para todos los estudios, en específico, para los retrospectivos realizados con base en la revisión de datos secundarios. El código de buenas prácticas en farmacoepidemiología de ISPE(7) define que en estudios con fuentes secundarias puede ser necesario un consentimiento informado adicional al ya obtenido por el paciente en la consecución de los datos iniciales, cuando la investigación impone un riesgo o el investigador requiere de información que contenga datos que permitan la identificación personal del paciente.

Frente al análisis del requerimiento de consentimiento informado en estudios observacionales con fuentes secundarias CIOMS define que los investigadores no deben iniciar una investigación con seres humanos sin haber obtenido el consentimiento informado de cada participante a menos que el comité de ética de la investigación haya dado la aprobación explícita de no requerirlo. Dicho comité puede autorizar no exigir el consentimiento informado para una investigación si esta genera riesgos mínimos para los participantes o cuando en los estudios se analizan datos existentes en registros de salud.

Esta perspectiva es respaldada por la resolución 8430 de 1993(17), la cual menciona que el comité de ética en investigación podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado en las investigaciones consideradas sin riesgo, es decir, retrospectivas que realicen el análisis documental de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios, entre otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de la conducta del paciente.

En conclusión, el comité de ética institucional tiene, entonces, la responsabilidad de hacer un análisis a profundidad del riesgo que el estudio observacional con fuente secundaria puede llevar para la privacidad de datos del paciente y determinar en qué casos se requiere solicitar el consentimiento informado. En síntesis, surge el cuestionamiento sobre cuáles son los criterios que el comité debe analizar para determinar o no la necesidad de implementar un consentimiento explícito, específicamente, en estudios observacionales de fuente secundaria retrospectivos, sin que esto implique la obligatoriedad de implementarlo de manera obligatoria en todos los estudios de este tipo, ya que limitaría su implementación y, por tanto, el beneficio que ha traído a la medicina actual el desarrollo de este tipo de estudios observacionales. Es necesario dar parámetros claros al comité de ética que le permitan, de la mejor manera, emitir

su concepto técnico con el propósito de asegurar que el avance en el desarrollo de estudios observacionales no vulnere el derecho de la autonomía de los pacientes.

En conclusión, es clara la necesidad de actualizar la resolución 8430 y enmarcarla en un contexto actual en donde existe un gran auge en la implementación de los estudios observacionales donde nos enfrentamos a la necesidad de avanzar en su implementación sin vulnerar el principio de autonomía de los pacientes. Por esto, se considera necesario que se actualice la resolución existente en materia de investigación a fin de exigirle a la institución la obligatoriedad de garantizar la existencia de una autorización previa del paciente para permitirle usar la información registrada en su historia clínica en el desarrollo de diferentes estudios observacionales de vida real, siempre y cuando la implementación asegure la anonimización de los datos y no vulnere los derechos de privacidad de datos de los pacientes.

8.1.4 Principio de justicia

Beauchamp y Childress consideran que en el ejercicio de la práctica médica debe existir una justicia distributiva, es decir, una distribución imparcial, equitativa y apropiada en la sociedad. El principio de la justicia se refiere, entonces, a la micro o macroasignación de recursos de salud, en otras palabras, a la necesidad de que cada persona reciba un tratamiento equitativo y apropiado a la luz de lo que es debido. Por otra parte, Ezekiel Emanuel define que los estudios deben asegurar una participación colaborativa de la comunidad con el propósito de poder garantizar que esta investigación genere políticas de salud que beneficien a los pacientes.

Así como se ha mencionado en el desarrollo del presente trabajo, los estudios observacionales de vida real han tenido, en los últimos años, un gran auge en el sistema de salud por el aumento en la necesidad de demostrar el balance riesgo - beneficio de las intervenciones y a las exigencias de las entidades regulatorias acerca de la optimización del manejo de recursos en salud. Su utilización, entonces, constituye a un aporte indiscutible para

el principio de justicia dado su uso en la asignación de recursos de salud y en la aplicación de las políticas por parte de instituciones gubernamentales, públicas y privadas.

Tabla 6. Correlación entre principios ética biomédica y elementos requeridos en la implementación de estudios observacionales.

Principios bioéticos Beauchamp y Childress(33)	Elementos que deben estar presentes
Beneficencia	Valor social Validez científica Rendición pública de cuentas sobre resultados de la investigación
No maleficencia	Respeto privacidad y confidencialidad Seguridad y reporte de eventos adversos
Autonomía	Consentimiento informado
Justicia	Impacto en distribución justa de recursos en salud

Fuente: propia.

8.2 Impacto negativo por la inobservancia de estándares adecuados en estudios observacionales de fuente secundaria

Así como ha sido analizado previamente, la implementación de estudios observacionales que no tengan un valor social, validez científica o no respeten la privacidad y la autonomía llevan a un daño en los derechos de pacientes cuya información es objeto de análisis a través de fuentes secundarias.

Además del impacto en el paciente, la implementación de estudios fuera del marco establecido genera cuestionamientos a la calidad y transparencia de los estudios, pudiendo generar sanciones legales y daños reputacionales al investigador, expuestos a continuación:

- **Cuestionamientos éticos**

Se pueden generar cuestionamientos éticos alrededor de una falta de transparencia de los estudios observacionales ante la falta de publicaciones con resultados, o el no registro de protocolos en las bases de datos. Igualmente, la ausencia de medidas metodológicas que minimicen la confusión y el sesgo y no valide la calidad de los estudios y sus fuentes, pone en riesgo su validez científica. De otra parte, el exponer la información sensible de pacientes a personas que no están involucradas en la investigación observacional, puede generar cuestionamientos éticos hacia los investigadores llevando además sanciones legales y daños reputacionales.

Lo expuesto puede generar un impacto negativo en la confianza del beneficio de los estudios observacionales de vida real.

- **Sanciones legales**

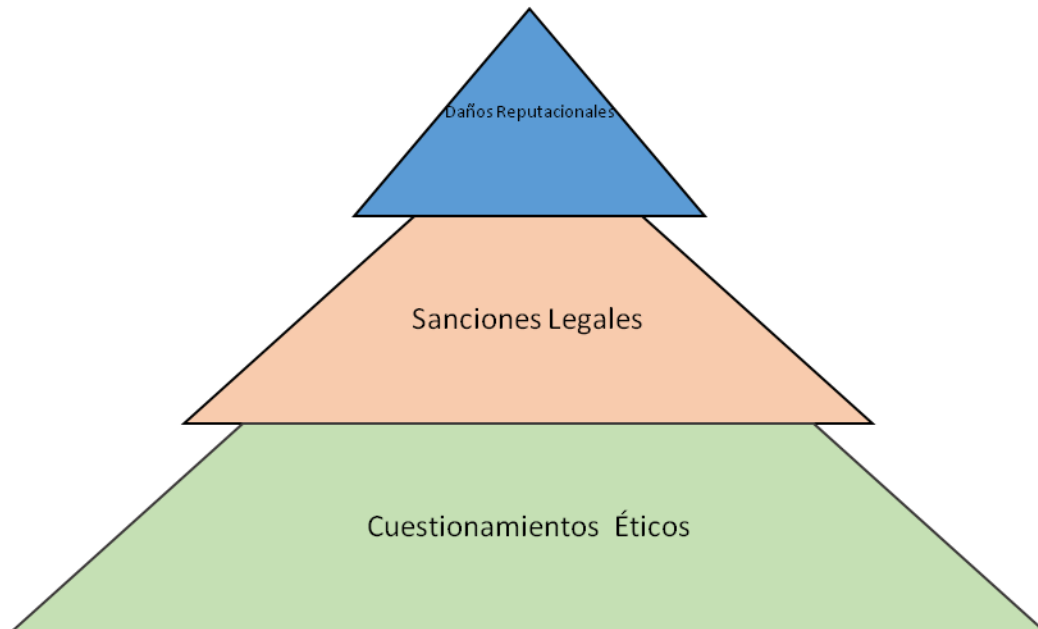
El incumplimiento de los requerimientos legales existentes en materia de protección de datos o ley de *habeas data*(18) puede ocasionar sanciones por parte de la Superintendencia de Industria y Comercio, que van desde multas hasta el cierre de la operación.

- **Daños reputacionales**

El impacto generado por los cuestionamientos expuestos y por el incumplimiento de los requerimientos legales acerca de la protección de datos, genera el riesgo de daño en la reputación de los investigadores y de las instituciones encargadas de la protección de los datos secundarios, lo que originaría desconfianza en los pacientes al entregar sus datos a instituciones de salud limitando así el avance de nuevos estudios observacionales de vida real.

Este cuestionamiento puede trascender las barreras nacionales y llegar a otros países, generando, además, una pérdida en la confianza de los estudios realizados en nuestro país.

Grafica 1. Pirámide de impactos negativos por inobservancia de principios.



8.3 Medidas propuestas para minimizar el cuestionamiento de estudios de vida real con fuentes secundarias

A continuación, se exponen algunas medidas que pueden ayudar a disminuir los cuestionamientos realizados alrededor de los estudios observacionales de fuentes secundarias y los responsables de implementarlas.

Tabla 7. Medidas para minimizar el cuestionamiento de estudios observacionales de vida real con fuente secundaria.

Cuestionamientos y hechos	Medida	Responsable
Subregistro de los estudios observacionales en los registros de Clinical Trials y EU PAS Register®	Incluir dentro de los requerimientos de los códigos globales de ISPOR, EnCePP y la guía de buenas prácticas de ISPE la obligatoriedad de que los comités de ética les exijan a los investigadores el reporte de los protocolos y de las publicaciones de resultados en páginas globales de Clinical Trials/EUPAS Register®	ISPOR, EnCePP e ISPE
	Actualizar la reglamentación local existente, para exigir al investigador realizar el registro del protocolo y de los resultados de los estudios observacionales en bases de datos y al comité de ética la obligatoriedad de hacer cumplir esta exigencia	Ministerio de la Protección Social
Legislación existente en Colombia en referencia a la investigación en salud, está desactualizada	Actualizar la reglamentación local existente en materia de investigación en salud y enmarcarla en el contexto actual en el que existe una gran cantidad de información en salud de vida real generándose diariamente y proviniendo de fuentes secundarias	Ministerio de la Protección Social
Ausencia de directrices específicas en códigos regulatorios de AFIDRO y ANDI	Inclusión en códigos de autorregulación de la industria farmacéutica como ANDI y AFIDRO de lineamientos específicos que direccionen la implementación de estudios observacionales de vida real patrocinados por laboratorios	ANDI y AFIDRO
Ausencia de una autorización del paciente para acceder a información sensible en historias clínicas y registros médicos electrónicos	Reglamentar la necesidad y el desarrollo tecnológico necesario para asegurar que exista en la historia clínica electrónica del paciente y esté registrada su autorización explícita para que la información proveniente de ella pueda ser utilizada como fuente secundaria para estudios observacionales	Ministerio de la Protección Social
Publicaciones de estudios observacionales no cumplen estándares de calidad	Requerir la evaluación de calidad de publicaciones de estudios observacionales a través de su validación con las listas de chequeo de Strobe y Grace y documentar esta validación	Investigadores
Violación a los requerimientos legales y éticos frente a la privacidad de datos	Generar políticas regulatorias más estrictas que definan reglas para compartir datos únicamente a nivel agregado, y analizar datos individuales solo localmente en el sitio donde son generados.	Ministerio de la Protección Social
	Regular el proceso mediante el cual el comité de ética debe evaluar el	

	riesgo de violación a la privacidad de datos por el manejo de fuentes secundarias	
	Garantizar al comité de ética institucional el entrenamiento del personal que tiene acceso a bases de datos secundarias en: requerimientos legales en protección de datos, CIOMS, medidas de seguridad y firmar acuerdos de confidencialidad	Investigadores
	Revisar el cumplimiento de los estándares de protección de datos de las fuentes secundarias utilizadas en estudios observacionales	Comités de ética

Fuente: propia

9. CONCLUSIONES

9.1 Aplicación de los principios bioéticos existentes a los estudios

observacionales de vida real

- Últimamente se ha producido un notable incremento en la puesta en marcha de estos estudios que día a día se utilizan más y tienen una influencia decisiva a cualquier nivel del entorno sanitario. Este incremento fue impulsado por el aumento en la necesidad de evaluar de manera continua el balance riesgo - beneficio de las intervenciones en salud, por la instauración de medidas regulatorias más rigurosas y por el fomento de pago basado en los beneficios reales generados en el paciente.
- El marco bioético de hoy surgió en respuesta a prácticas altamente cuestionadas provenientes de la segunda guerra mundial o de experimentos intervencionales como Tuskegee. Es por esto que los códigos de bioética global se han focalizado en determinar los principios que permiten garantizar la protección de sujetos participantes en el desarrollo de los estudios clínicos aleatorizados, sin que se defina de manera específica si los mismos deben ser aplicados en el desarrollo de estudios observacionales de vida real. No obstante, los principios de Helsinki de 2013 y las pautas internacionales de CIOMS de

2016, definen lineamientos éticos que pueden ser aplicados al desarrollo de estudios observacionales en vida real, como la privacidad de los pacientes, la transparencia en la difusión de resultados de estudios y el consentimiento informado.

- A través del análisis de la relación existente entre los principios que deben estar presentes en la investigación científica en seres humanos, según Ezekiel Emanuel y los principios de la ética biomédica, se puede concluir que los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia son aplicables a los estudios observacionales de vida real.
 - *Beneficencia.* Todo estudio observacional de vida real debe generar un valor social a la comunidad en general, ya que su carácter no intervencional no lo exime de la obligatoriedad de propender por la mejora en la salud. Debe, además, generar resultados con validez científica que permitan, de manera confiable, utilizar los resultados de análisis en vida real de tecnologías para la toma de decisiones y buscar la mejora en la salud de los pacientes. Finalmente, para hacer visible el valor social y científico de toda investigación observacional, es necesario que exista una rendición pública de cuentas a través del registro en base de datos.
 - *No maleficencia:* el estudio observacional debe respetar los derechos de privacidad de datos del paciente y confidencialidad. Al revelar información sensible que permita identificar al paciente o asociarlo con una patología o condición de salud específica, se atenta contra su dignidad como persona en razón al riesgo de estigmatización que puede generar su enfermedad. Adicional a esto, el carácter observacional de los estudios de vida real no desliga a este tipo de estudios de la obligatoriedad de propender por la seguridad de los pacientes y de garantizar el

cumplimiento de los estándares internacionales acerca del reporte de los eventos adversos.

- *Autonomía*: toda institución que tenga en su poder historia clínica de un paciente, debe permitirle abstenerse o permitir autorizar que la información custodiada por esta entidad pueda ser usada en el desarrollo de diferentes estudios observacionales de vida real.
 - *Justicia*: todo estudio observacional debe poder ser utilizado a fin de evaluar la efectividad de una intervención en vida real y determinar el riesgo beneficio de su implementación. Este propósito permite seleccionar tratamientos eficaces que logren optimizar la inversión de los recursos del sistema de salud.
-
- Desde 2009, agremiaciones mundiales de expertos han emitido códigos de ética con el propósito de asegurar un óptimo desarrollo y publicación de estudios observacionales. Los códigos generados por *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP)* e *International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)* han definido el marco ético alrededor del desarrollo de estos estudios. Los códigos están basados en principios que propenden por la protección del sujeto de investigación a través del respeto por la privacidad, la transparencia y la dignidad del paciente. Por esto, definen la necesidad de que un comité de ética independiente apruebe la realización del proyecto de investigación y asegure que los derechos de los involucrados en el estudio sean protegidos. Igualmente coinciden en la importancia de garantizar la seguridad de los datos

provenientes de los pacientes y la necesidad de garantizar el registro de los estudios en las bases de datos internacionales.

9.2 Cuestionamiento sobre la implementación de estudios

observacionales de vida real con fuente secundaria

- El principal cuestionamiento ético de los estudios de vida real con fuente secundaria proveniente de registros médicos electrónicos fue la vulnerabilidad de la confidencialidad y la seguridad de datos. Al irrespetar el derecho a la privacidad de datos del paciente en el marco de un estudio observacional con fuente secundaria y revelar información sensible que permita identificarlo y asociarlo con una patología o condición de salud específica, se produce un daño al paciente al generar un riesgo de estigmatización, atentando contra su dignidad como persona.
- La confluencia de grandes conjuntos de datos de calidad y procedencia incierta ha generado cuestionamientos acerca de la validez científica de estudios observacionales de vida real. Igualmente, se ha cuestionado la escasez de investigadores con conocimientos metodológicos adecuados que puede redundar en estudios con diseños analíticos mal concebidos y conclusiones incorrectas o poco fiables.
- Existe un subregistro de los estudios observacionales en la página de Clinical Trials, ya que tan solo el 17 % de los estudios reportados en estas bases de datos corresponden a estudios observacionales. Este bajo registro puede cuestionar el cumplimiento del principio de Helsinki, ya que los investigadores deberían poner a disposición del público el protocolo del estudio antes de su inicio, con el objeto de comparar los objetivos definidos y los resultados identificados y poder garantizar la transparencia de los estudios.

9.3 Medidas propuestas para minimizar los cuestionamientos éticos de los estudios observacionales de vida real con fuente secundaria

- En razón a que existe un subregistro de los estudios observacionales en los registros de Clinical Trials y EU PAS Register®, se propone incluir dentro de los requerimientos de los códigos globales de ISPOR, EnCePP y la guía de buenas prácticas de ISPE la obligatoriedad de que los comités de ética les exijan a los investigadores el reporte de los protocolos y de la publicaciones de resultados en páginas globales de Clinical Trials/EUPAS Register®.
- La resolución 8430 de 1993 constituye la única reglamentación existente en Colombia en referencia a la investigación en salud. Esta regulación antigua demuestra una obsolescencia de los requerimientos legales alrededor de las necesidades del actual sistema de salud ya que no establece disposiciones específicas para la realización de estudios observacionales de vida real. Por esto, se hace necesario que se definan reglamentaciones específicas que:
 - Delimiten una nueva categorización del riesgo de los estudios observacionales con fuente secundaria evitando identificarlos como sin peligro alguno para el paciente, porque como se ha expuesto en el desarrollo de este trabajo, el manejo de la información sensible de pacientes registrada en las historias clínicas podría llevar a vulnerar los derechos que tiene el paciente como sujeto de investigación.
 - Establezcan la obligatoriedad de los investigadores acerca de:
 - Registrar el protocolo y las conclusiones en una base de datos
 - Notificar al Invima sobre el desarrollo del estudio observacional

- Entrenamiento al personal que tiene acceso a bases de datos secundarias en requerimientos legales en protección de datos, CIOMS, medidas de seguridad y firma de acuerdos de confidencialidad.
- Definan la obligación de los comités de ética en relación con:
 - Revisar el cumplimiento de los estándares de protección de datos de las fuentes secundarias utilizadas en estudios observacionales.
 - Evaluar el riesgo de violación a la privacidad de datos por el manejo de fuentes secundarias.
- Requieran la obligación de las instituciones por:
 - Anonimizar todas las bases de datos secundarias que sean fuente de estudios observacionales de vida real y
 - Solicitar al paciente la autorización para el uso de historias clínicas como fuente secundaria para estudios observacionales.
- Se propone incluir lineamientos específicos que direccionen las directrices éticas sobre estudios observacionales de vida real en los códigos de autorregulación de la industria farmacéutica como: Asociación Nacional de Industriales (ANDI) y la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (Afidro).
- Así como está definido en la resolución 8430 de 1993, el comité de ética institucional tiene hoy la responsabilidad de analizar el riesgo de un estudio observacional con fuente secundaria con el propósito de asegurar el respeto por la privacidad de datos del paciente y determinar la necesidad de solicitar el consentimiento informado. Ante el auge mencionado acerca de los estudios de vida real, se hace necesario establecer medidas regulatorias que permitan continuar avanzando en su implementación sin vulnerar el

derecho que tiene el paciente a dar o negar su consentimiento para que su información médica registrada en las historias clínicas sea analizada en el marco de un estudio observacional. Por esto, se considera necesario que se actualice la resolución existente en materia de investigación con el objeto de exigir a la institución la obligatoriedad de garantizar la existencia de una autorización previa del paciente para permitirle usar la información registrada en su historia clínica en el desarrollo de diferentes estudios observacionales de vida real, siempre y cuando la implementación asegure la anonimización de los datos y no vulnere los derechos de privacidad de datos de los pacientes

- El protocolo del estudio observacional con fuentes secundarias debe definir que toda publicación relacionada con esta investigación deba ser validado con las listas de chequeo de Strobe y Grace con el objetivo de garantizar la calidad de las publicaciones.
- Como expertos en bioética estamos en la obligación de propender por la existencia de políticas públicas que fomenten el desarrollo de estudios observacionales acerca de la información de vida real y Big data en salud, pero también debemos requerir que existan las medidas de control necesarias para el análisis en aras de que estos datos no vulneren los derechos de los pacientes.

Referencias

1. Justo, N., Espinoza, M. A., Ratto, B., Nicholson, M., Rosselli, D., Ovcinnikova, O., ... Drummond, M. F. (2019). Real-World Evidence in Healthcare Decision Making: Global Trends and Case Studies From Latin America. *Value in Health*, 22(6), 739–749. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.01.014>
2. Rodrigo S. Estudios reales para la vida real. EDS (internet). 2018 (citado junio 2019); 13(2): 236-246. Recuperado de:

https://www.economiadelasalud.com/pdf/V13N2/Difusion05_RWE.pdf

3. NEHI. Real World Evidence : Executive Summary A New Era for Health Care Innovation. Report. 2015.
4. Kong H. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013;1–9.
5. Dal-ré R., Delgado M., Bolumar F. El registro de los estudios observacionales: es el momento de cumplir el requerimiento de la Declaración de Helsinki. Gac Sanit [Internet]. 2015;29(3):228–31. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.10.006>
6. Alemayehu D., Mardekian J. Infrastructure Requirements for Secondary Data Sources in Comparative Effectiveness Research. J Manag Care Pharm. 2016;17(9 Supp A): S16–21.
7. Lester D. User only designs. Clin Neuropsychiatry. 2009;6(5):188–91.
8. ENCePP. The ENCePP Code of Conduct. 2011;44 (November).
9. Santos J., Palumbo F., Molsen-David E., Willke RJ., Binder L., Drummond M., et al. ISPOR Code of Ethics 2017 (4th Edition). Value Heal. 2017;20(10):1227–42.
10. Kurz X. Good Vigilance Practice Module VIII- Post – authorisation safety studies.
11. Services H. Guidance for Industry and FDA Staff Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Guidance for Industry and FDA Staff Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Saf. 2013;(May).

12. CD., Pocock SJ., et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). *Epidemiology* [Internet]. 2007;18(6):805–35. Recuperado de: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001648-200711000-00028>
13. Velentgas P., Westrich K., Dubois R. The GRACE checklist for rating the quality of observational studies of comparative effectiveness: a tale of hope and caution. *J Manag care Spec Pharm* [Internet]. 2014;20(3):301–8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564810>
14. Afidro.org (internet) Bogota; afidro:2019. Recuperado de: <https://www.afidro.org/normatividad/código-de-ética-afidro-2019-66>
15. Andi FDELA. Código de ética y transparencia de la cámara farmacéutica de la ANDI.
16. COLCIENCIAS. Política de ética, bioética e integridad científica. Doc Política Nac Ciencia, Tecnol e Innovación n.º 1501 [Internet]. 2017;1–67. Recuperado de: <http://www.colciencias.gov.co/sites/default/files/upload/noticias/politica-etica.pdf>
17. Ministerio de Salud. República de Colombia. Resolución n.º 008430. Const. Política Colomb [Internet]. 1993;1993(Octubre 4):12. Recuperado de: http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-_Salud.pdf
18. El Congreso de Colombia. Ley Estatutaria 1581 de 2012. [Internet]. 2012; 1 (Octubre 17):167. Recuperado de: [https://www.sisben.gov.co/Documents/Información/Leyes/LEY TRATAMIENTO DE DATOS - LEY 1581 DE 2012.pdf](https://www.sisben.gov.co/Documents/Información/Leyes/LEY_TRATAMIENTO_DE_DATOS_-_LEY_1581_DE_2012.pdf)
19. Cambridge Dictionary. United Kingdom. [Internet]. 2019. (June 9) Recuperado de: <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/big-data>

20. Garrison LP., Neumann PJ., Erickson P., Marshall D., Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data Task Force report. *Value Heal* [Internet]. 2007;10(5):326–35. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x>
21. ABPI. *Guidance Demonstrating Value with Real World Data: A practical guide*. 2011; (May). Recuperado de: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Documents/2011-06-13> ABPI guidance - Demonstrating value with real world data.pdf
22. U.S Food & Drug Administration. FDA (Internet). 2019 (June 9) Recuperado de: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>.
23. Page MJ. *Demonstrating Effectiveness with Real World Evidence GET REAL* : 2010;1–11. Available from: <http://www.medpace.com/PDF/Articles/Get-Real-Demonstrating-Effectiveness-RWE.pdf>
24. Rac LA. Ensayos clínicos pragmáticos en la atención diaria de los pacientes y cambios regulatorios. 2017;65–71.
25. INVIMA. Formato lista de verificación para la recepción de documentos relacionados con protocolos de investigación. Listado maestro de documentos. [Internet]. 2019. (June 9) Available from: <https://paginaweb.invima.gov.co/procesos/listadomaestro.htm>
26. ONU, Unesco. *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*. Actas la Conf Gen 33a Reun Vol 1 Resoluciones. 2005; (n.º 169):80–6.
27. National Institutes of Health. *The Belmont Report*. Belmont Rep Ethical Princ Guidel Prot Hum Subj Res [Internet]. 1979;4–6. Recuperado de: <http://www.salesianos-cadiz.com/Descargas/Escolar/ESO-Bachillerato/Bachillerato/2do> Bachillerato/2do

A/InformeBelmont.pdf

28. Emanuel EJ., Wendler D., Killen J., Grady C. What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical ? The Benchmarks of Ethical Research. 2004;189:32–4.
29. CIOMS. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans Fourth Edition. Geneva [Internet]. Biomedical Research. 2016. 1-122 p. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6VC6-45F5X02-9C/2/e44bc37a6e392634b1cf436105978f01>
30. Congreso de la República. Ley 1438 de 2011 por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud. 2011;(4):51. Recuperado de: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/LEY_1438_DE_2011.pdf
31. Ehealthreporter. Colombia debate proyecto sobre Historia Clínica Electrónica Unica. [Internet].2019 (Mayo 14). Recuperado de: <http://ehealthreporter.com/es/noticia/colombia-debate-proyecto-sobre-historia-clinica-electronica-unica/>
32. Williams RJ., Tse T., Harlan WR., Zarin DA. Registration of observational studies: Is it time? Cmaj. 2010;182(15):1638–42.
33. Sherman RE., Anderson SA., Dal Pan GJ., Gray GW., Gross T., Hunter NL., et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? N Engl J Med [Internet]. 2016;375(23):2293–7. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsb1609216>
34. Dal-ré R., Delgado M., Bolumar F. El registro de los estudios observacionales: es el momento de cumplir el requerimiento de la Declaración de Helsinki. Gac Sanit [Internet]. 2015;29(3):228–31. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.10.006>

- 35.** Williams RJ., Tse T., Harlan WR, Zarin DA. Registration of observational studies: Is it time? *Cmaj*. 2010;182(15):1638–42.
- 36.** Institut Borja de Bioética. Ética Clínica, una nueva metodología de Jonsen, Siegler y Winslade. *Bioètica debat Trib* abierta del Inst Borja Bioètica [Internet]. 2011;17(64):17–9 Recuperado de:
http://www.raco.cat/index.php/BioeticaDebat_es/article/view/257101