

Aproximación al estado del arte de los comités de monitoreo de datos en ensayos clínicos

Approach to the state of the art of data monitoring committees in clinical trials

Sonia Pérez Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0755-6373>

Héctor Lázaro Lara Fernández² <https://orcid.org/0000-0002-6111-3880>

Selma Arteaga Cantón² <https://orcid.org/0000-0002-0314-4865>

Meiby de la Caridad Rodríguez González³ <https://orcid.org/0000-0002-4205-0415>

Maura Tamayo Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-0907-8288>

¹Centro Nacional de Toxicología. La Habana, Cuba.

²Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

³Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: soniapr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En 1967 se estableció, por primera vez, un comité de monitoreo de datos, en un estudio de mortalidad cardiovascular; desde entonces su uso se ha incrementado debido a su valor para garantizar la seguridad de los sujetos participantes en ensayos clínicos y la validez e integridad de los datos. Se realizó una exploración documental de los últimos 20 años, sobre aspectos relacionados con los requisitos de creación y funcionamiento de los comités de monitoreo de datos a nivel mundial, con los objetivos de mostrar el desarrollo alcanzado en el establecimiento de los comités de monitoreo de datos e identificar sus características fundamentales.

Desarrollo: Existe un incremento en la producción documental sobre los comités de monitoreo de datos, liderado por angloparlantes de países desarrollados, con franco aumento de publicaciones sobre el tema en el último quinquenio, superior en 50 % a los 15 años anteriores. Este fenómeno lo provoca

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

el auge de la industria farmacéutica y biotecnológica, los altos costos de investigación y desarrollo de medicamentos, la necesidad de introducir nuevos fármacos y el incremento de las exigencias regulatorias. Se describen las características estructurales, requisitos clínicos y metodológicos para el establecimiento de los comités.

Conclusiones: Existe alto desarrollo de los comités de monitoreo de datos en los ensayos clínicos, con tendencia al incremento de su uso en los últimos años. Los comités de monitoreo de datos se caracterizan por requerimientos clínicos y metodológicos para su establecimiento.

Palabras clave: comité de monitoreo de datos; ensayo clínico; buenas prácticas clínicas.

ABSTRACT

Introduction: For the first time, in 1967, a data monitoring committee was established in a study of cardiovascular mortality. Since then its use has increased, due to its value to guarantee the safety of subjects participating in clinical trials, the validity and integrity of the data. A documentary exploration of the last 20 years was carried out, on aspects related to the requirements for the creation and operation of data monitoring committees worldwide, with the aim of showing the development achieved in the establishment of data monitoring committees and identify its fundamental characteristics.

Development: There is an increase in documentary production on data monitoring committees, led by English speakers from developed countries, with a clear increase in publications on the subject, in the last five-year period, 50% higher than in the previous 15 years. This phenomenon is caused by the rise of the pharmaceutical and biotechnology industry, the high costs of drug research and development, the need to introduce new drugs and the increase in regulatory requirements. The structural characteristics, clinical and methodological requirements for the establishment of the committees are described.

Conclusions: There is a high development of data monitoring committees in clinical trials, with a tendency to increase their use in recent years. Data monitoring committees are characterized by clinical and methodological requirements for their establishment.

Keywords: data monitoring committee; clinical trial; good clinical practices.

Recibido: 04/10/2019

Aprobado: 21/09/2020

INTRODUCCIÓN

El análisis de la producción documental sobre los comités de monitoreo de datos (CMD) en los ensayos clínicos, promueve el tema desde los investigadores del Centro Nacional de Toxicología (Cenatox), de los promotores de ensayos clínicos y del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (Cencec) de Cuba.

En el acápite de responsabilidades del patrocinador, las normas de buenas prácticas clínicas establecen que “...el promotor puede / debe considerar establecer un comité de monitoreo de datos con la finalidad de que analice periódicamente los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia y le asesore sobre la conveniencia de continuar, modificar o detener el ensayo clínico”.^(1,2,3)A pesar de las ventajas que ofrece el establecimiento del comité en una investigación, algunos promotores cubanos no hacen una práctica sistemática de su nombramiento.

En Latinoamérica y Cuba, no existe evidencia de un uso extendido por los promotores de ensayos clínicos. Esta revisión es útil para investigadores y promotores de ensayos clínicos del país y la región. Su aporte se considera parte del proceso de construcción de conocimientos, para contribuir a mejorar la teoría y la práctica del tema en los ensayos clínicos.

La comunidad científica internacional coincide en la realización de ensayos clínicos a nuevos productos necesarios para solucionar problemas de salud. Se buscan alternativas que acorten los tiempos de investigación y desarrollo de medicamentos y abaraten los costos, con estrategias de investigaciones flexibles y empleo de novedosos diseños, en los cuales los CMD tienen un rol apreciable.

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las tendencias, las características y los requisitos de uso de los CMD, debido a la necesidad de fomentar su utilización como herramienta que garantice la seguridad de los sujetos enrolados y la validez e integridad de los datos en los ensayos clínicos.

Los criterios de selección de las publicaciones fueron tres, basados en su contenido: las características de los CMD, guías y procedimiento normalizado o estandarizado de trabajo (PNO), el análisis de los

datos, requisitos para establecerlos: clínicos y metodológicos; la fecha de publicación: entre los años 2000 y 2019; y en los idiomas de la producción documental: inglés y español.

Se utilizaron las fuentes de información de PubMed, MEDLINE, Scielo y EBSCO y las palabras clave comité de monitoreo de datos, ensayo clínico, buenas prácticas clínicas.

Fueron identificados 210 documentos que cumplieron con los criterios de selección.

Los objetivos de esta revisión son mostrar el desarrollo alcanzado en el uso de los CMD e identificar sus características fundamentales.

DESARROLLO

Con el auge de la industria farmacéutica, el promotor, responsable del inicio, dirección y/o financiación de un ensayo clínico, busca el apoyo de expertos externos que garanticen la calidad de sus estudios y con ello la validez en sus resultados. El equipo multidisciplinario que nombra el promotor para estos fines, es el CMD, también denominado comité independiente, externo o de seguridad.^(4,5)

Se observa un marcado incremento de publicaciones del tema en los últimos cinco años (2015-2019), en los cuales están publicados más de la mitad de los artículos revisados (tabla 1).

Tabla 1 -Artículos sobre CMD por años e idioma (2000 - 2019)

Fecha de publicación	Idioma de publicación				Total	
	Inglés		Español		n	%
	n	%	n	%		
2000-2004	13	6,6	1	7,7	14	6,7
2005-2009	30	15,2	2	15,3	32	15,2
2010-2014	59	30,0	3	23,0	62	29,5
2015-2019	95	48,2	7	53,8	102	48,6
Total	197	93,8	13	6,2	210	100

El hallazgo de predominio de publicaciones sobre monitoreo de los comités independientes en el último quinquenio, se debe a:^(6,7)

- El incremento mundial del uso de los CMD.
- La introducción de guías sobre su creación y funcionamiento, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las agencias reguladoras de países desarrollados.
- Reconocimiento de su valor científico, ético, económico y social.
- Avance vertiginoso de la industria biotecnológica y químico farmacéutica.

Un estudio realizado en 2015, comparó el establecimiento de los CMD en ensayos clínicos controlados aleatorizados conducidos en el año 2000, *versus* los conducidos en el 2010, según los reportes de revistas de alto impacto. Se encontró que en el año 2000, el 25 % de los ensayos clínicos establecieron los CMD. Se observó un incremento de hasta 69 % en el año 2010.⁽⁸⁾

El establecimiento de estos comités en los ensayos clínicos, está vinculado a la creciente necesidad de implementar nuevos diseños con vistas a disminuir los tiempos y costos en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Los CMD resultan útiles para asesorar y recomendar qué hacer con la continuidad de los ensayos clínicos en los cuales se conforman.^(9,10,11)

Casi la totalidad de los artículos revisados, están publicados en inglés y solo un pequeño porcentaje (6,2 %) está en español.

Los países que más se destacan son EE.UU., Reino Unido y Australia (tabla 2), que sustentan el 82,4 % de la literatura revisada. Latinoamérica estuvo representada por Colombia, Chile y Argentina. No se encontraron documentos producidos por autores de otros países de la región, lo cual denota poco uso o poca divulgación de los CMD. Ningún artículo es de autores cubanos.

Tabla 2 - Artículos sobre CMD por países o regiones (2000– 2019)

Países o regiones	Años de publicación				Total	
	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	n	%
EE.UU.	8	25	32	54	119	56,7
Reino Unido	1	3	16	21	41	19,5
Australia	1	-	5	7	13	6,2
Canadá	-	1	2	4	7	3,3
Latinoamérica	1	1	3	4	9	4,3
Otros	3	2	4	12	21	10
Total	14(6,7 %)	32(15,2 %)	62(29,5 %)	102(48,6 %)	210	100

Los EE.UU. lideran los ensayos clínicos con establecimiento de CMD, desde su surgimiento en Carolina del Norte. Esto traduce largos años de experiencia en el desarrollo de investigaciones bajo este concepto y posibilidades de perfeccionamiento continuo. Los principales líderes de opinión en el tema son norteamericanos, sobre todo bioestadísticos, con empeño en perfeccionar la actividad de las investigaciones clínicas.⁽¹²⁾

Hasta el año 2016, el registro de ensayos clínicos a nivel mundial, tenía mayor participación de América del Norte (43,07 %) y Europa (28,01 %), mientras que América Latina solo tenía el 5,60 % de suscripción. Sin embargo, en los últimos años, el número de ensayos clínicos en países en desarrollo se ha incrementado. La industria farmacéutica y de dispositivos, observa un ahorro sustancial de costos con la realización de ensayos clínicos en países en desarrollo, cada vez más se conducen estudios fase II y III en Asia y América Latina.⁽¹³⁾

El pronóstico para el 2020 indica que 66,80 % de los estudios clínicos serán conducidos en países desarrollados —en contraste con el 76 % actual— y que 25,20 % se conducirán en países emergentes —en contraste con 15,70 % actual. En esta misma investigación, se acotan las razones que justifican la tendencia al descenso de ensayos clínicos en los EE.UU.: el alto costo financiero, largos plazos aprobatorios, dificultades en el reclutamiento y retención de los participantes, entre otras.⁽¹³⁾

En este sentido, se une la comunidad científica en la realización de investigaciones biomédicas, esenciales para enfrentar los retos del futuro, con resultados que producen nuevos conocimientos y mejores formas de prevenir y tratar las enfermedades. En la actualidad, aparecen cambios sociales vertiginosos con grandes desafíos para la ciencia, como la globalización, el cambio climático, el

incremento de la población anciana con aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas, y la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes.

Con relación a la temática de la información (tabla 3), fue más común la relacionada con las características de los comités, con 93 artículos (44,3 %), seguida de las guías y procedimientos con 49 artículos (23,3 %). Los referidos al análisis de los datos y a otros aspectos, como históricos, regulatorios, monitoreo de riesgo y costos, fueron menos comunes.

Tabla 3 - Artículos sobre CMD, según la temática de la información (2000 – 2019)

Fecha de publicación	Temática de la información								Total	
	Características de los CMD		PNO / Guías		Análisis de los datos		Otros			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2000-2004	01	1,0	05	10,2	04	9,5	04	15,3	14	6,7
2005-2009	15	16,1	09	18,4	02	4,8	06	23	32	15,2
2010-2014	30	32,2	14	28,6	11	26,2	07	26,9	62	29,5
2015-2019	47	50,5	21	42,8	25	59,5	09	34,6	102	48,6
Total	93	44,3	49	23,3	42	20	26	12,4	210	100

Con respecto a las características de los comités, existe acuerdo en relación con su estructura y composición, que se describen de manera similar en las guías de los CMD, emitidas por las autoridades reguladoras de diferentes países. Como regla general, se plantea que los comités deben estar conformados por 1 - 20 miembros, con una media de 3 - 15.^(6,14)

En relación con la composición del comité, varios grupos de estudio de los CMD, tanto de EE.UU. como del Reino Unido, declaran que debe estar conformado por clínicos con experiencia en el área médica que se estudia, bioestadísticos entrenados en ensayos clínicos y en monitoreo de datos, bioeticistas y por otros profesionales, como farmacólogos y toxicólogos, todos con experiencia en investigaciones clínicas.^(14,15,16)

Acerca del funcionamiento y organización de los comités, consideran que se necesita crear una infraestructura de recursos materiales y humanos, que garanticen el buen desempeño del comité. Entre los recursos materiales importantes se debe garantizar privacidad, medios de comunicación en buen

estado funcional y procedimientos para la comunicación expedita con el promotor, que permitan asegurar el funcionamiento en condiciones óptimas.^(15,16)

También se debe asegurar el completamiento de la documentación necesaria en la carpeta del comité, que incluye una copia del de la última versión del protocolo, el plan de monitoreo, los registros de las actividades del equipo, las actas de reuniones abiertas y cerradas, procedimientos, guías y el currículo actualizado de los miembros, donde conste su formación y capacitación.^(16,17)

El surgimiento de novedosos tipos de diseño de ensayos clínicos, impone nuevas demandas, desafíos y limitaciones al funcionamiento de los CMD. Existe un amplio consenso en varios principios y procedimientos relacionados con su funcionamiento, pero también importantes aspectos en los cuales actualmente no hay uniformidad de criterios, por ejemplo, en ensayos donde existen conflictos éticos.⁽¹²⁾

En el año 2013, el *Multi-Regional Clinical Trials Center (MRCT Center)* comenzó un programa internacional con la participación de varios expertos, que trata, entre otros, aspectos regulatorios y relacionados con los principios del funcionamiento de los CMD, con particular atención a los países en desarrollo.⁽¹⁴⁾ Robustecer los CMD en los ensayos clínicos, desde todos los puntos de vista, y reconocer su valor, son fortalezas para las investigaciones, en tanto se garantiza la seguridad de los sujetos participantes y la validez e integridad de los datos.^(17,18,19)

En función de la uniformidad en los procedimientos de los CMD, las agencias reguladoras de países y regiones, como EE.UU., la Unión Europea, Japón, Australia, entre otros, poseen guías para la creación, organización y funcionamiento de los CMD;^(20,21,22,23,24,25) van destinadas a promotores de ensayos clínicos y aportan beneficios, al estandarizar la labor de los comités desde la perspectiva regulatoria. Esto constituye una garantía de los resultados, beneficio para la comunidad científica internacional y de los investigadores, que se favorecen con su uso.

Otra característica de los comités, son los requisitos para crearlos. Al respecto, se plantean criterios clínicos y metodológicos que deben cumplirse.⁽²⁶⁾

Son criterios clínicos:

- Se establece que el comité se nombra en ensayos clínicos con pocos datos disponibles sobre seguridad, o cuando hay información previa que sugiere la posibilidad de toxicidad del producto innovador, lo cual puede generar preocupaciones inusualmente altas. También, si hay razones a

priori para una preocupación de seguridad particular, como cuando el procedimiento para administrar el tratamiento, es particularmente invasivo.

- La investigación es la variable principal de la mortalidad o morbilidad mayor, bien porque se evalúen los tratamientos destinados a prolongar la vida o para reducir el riesgo de un resultado de salud adverso importante, como un evento cardiovascular, sida, ictus, recurrencia de cáncer o progresión de un tumor.^(15,26,27)
- Si los estudios se realizan en población de alto riesgo de muerte u otra enfermedad con resultados serios, aunque el objetivo del estudio se dirija a un punto final menor, como el alivio de un síntoma. También se establecen los CMD cuando el estudio se realiza en poblaciones potencialmente frágiles, como niños, embarazadas, analfabetos, ancianos u otras poblaciones vulnerables, como enfermedad terminal o capacidad mental disminuida.^(5,27,28)

Como criterios metodológicos se establecen:

- La necesidad de conformación del CMD para los ensayos en los cuales se planea, en el análisis interino, la posibilidad de detención temprana o antes de la fecha prevista; en estudios en los que el punto final es tal que un resultado altamente favorable o desfavorable, o incluso un hallazgo de futilidad, pueda requerir éticamente la terminación del ensayo antes de su finalización planificada.^(29,30)
- Los estudios extensos, multicéntricos, multinacionales e intercontinentales, en los cuales se espera involucrar gran cantidad de voluntarios; en los ensayos con diseños flexibles, como los estudios adaptativos, secuenciales, bayesianos, con diseños enriquecidos; en la fusión de protocolos exploratorios y confirmatorios; en las alternativas a los ensayos clínicos controlados paralelos y también en los estudios de larga duración.⁽⁵⁾

Las nominaciones o invitaciones para formar un CMD, deben considerarse desde el principio, en el período de organización y planificación del ensayo, o al menos, tan pronto como sea posible, incluso después de que se haya otorgado la autorización por la agencia reguladora, pero siempre debe ser antes del inicio del proceso de reclutamiento.

En su desempeño como equipo de monitoreo, el CMD se crea, organiza y funciona, de acuerdo a una guía nacional o internacional, aprobada por la agencia reguladora de medicamentos del país en que se efectúa la investigación, o al menos, por un PNO y un plan de monitoreo, que se incluye o adjunta al protocolo del estudio, en el cual se declara el trabajo del comité dentro de ese ensayo clínico.

Algunos autores resaltan por su contribución en el tema, con aportes de alto valor científico que es literatura de consulta obligada para los interesados en este asunto. Entre los más relevantes destaca *Susan Ellenberg* de la universidad de Pensilvania, coautora junto a *Thomas R. Fleming* y *David L. de Mets* del libro *Data monitoring committees in clinical trials: a practical perspective*, en su segunda edición.⁽¹²⁾

El libro aborda los antecedentes de los CMD, desde su surgimiento en 1967, en el Instituto Nacional de Salud de EE.UU., en un ensayo clínico de mortalidad cardiovascular, hasta su fortalecimiento con investigaciones en otras enfermedades, como cáncer, sida y en poblaciones vulnerables. También detalla los principios por los cuales se rigen los investigadores en la conformación, organización y funcionamiento de los comités, especialmente las responsabilidades, composición, conflictos de intereses y confidencialidad de la información.

En la nueva edición de 2019, se añade información actualizada sobre las operaciones del CMD, experiencias de publicaciones recientes, decisiones relevantes sugeridas al curso del ensayo clínico y recomendaciones especiales relacionadas con el monitoreo del comité en ensayos clínicos, con diseños nuevos o emergentes. También se agrega un capítulo enfocado al asunto legal, en relación con los miembros del comité, motivado por el incremento de litigios en las investigaciones clínicas en general.⁽¹²⁾

Igualmente resulta útil la lectura del texto *DSMB Training Manual* de 2018, actualizado en casi una decena de capítulos. Aborda aspectos de la organización y el funcionamiento de los comités de seguridad y monitoreo de datos, con especial énfasis en el monitoreo basado en riesgo, aspecto que cobra auge en la actualidad.⁽³¹⁾

Se advierte en este manual, que en ocasiones un ensayo se debe garantizar con observadores externos e independientes, con experiencia adicional en manejo de datos. Para estudios extensos o con elevado riesgo, se requiere un CMD para determinar la conducta en términos de seguridad y efectividad; recomendar la modificación o sugerir la terminación temprana cuando el beneficio es significativo o se desarrollan riesgos; o apuntar si el ensayo puede concluir satisfactoriamente.⁽³¹⁾

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

La agencia reguladora de los EE.UU. se pronuncia a favor de la declaración necesaria y oportuna de los CMD en los ensayos clínicos que lo requieran. Esto se debe a la intercesión de *Karim A. Calis*, quien junto a otros investigadores, lidera el grupo de trabajo “Ensayos clínicos: iniciativa transformadora” (CTTI, por sus siglas en inglés) en cuyas reuniones de expertos, tratan los aspectos metodológicos, regulatorios y sus recomendaciones; y advierten sobre la importancia de la preparación de la nueva generación de miembros del comité.⁽³²⁾

En el Reino Unido se fundó el grupo de estudio DAMOCLES (*Data Monitoring Committee Lesson Ethical Statistical*). El grupo sustenta las bases de la organización y funcionamiento de los CMD en el entorno europeo, cuándo y por qué establecerlo en determinados ensayos, su estructura, organización, funciones y responsabilidades, qué información se necesita para hacer los respectivos informes y los requisitos de la toma de decisiones finales, para hacer las sugerencias al promotor sobre la continuidad del estudio.⁽¹⁶⁾

Como reto para Cuba, se defiende el criterio de utilidad de los CMD en los ensayos clínicos confirmatorios, extensos, multicéntricos, realizados a medicamentos de los que se espera un impacto en la mortalidad. Se añade el beneficio económico por la reducción de los costos, debido al menor tiempo en investigación, con el ahorro por inversión. Los comités representan un alto beneficio para los enfermos que esperan la evaluación y llegada al mercado de los nuevos fármacos, con la oportuna y mejor terapia a su problema de salud.

Sistematizar el establecimiento de los CMD en Cuba, pondría al país a la altura del panorama internacional en el terreno de las investigaciones, se mejorarían los estándares de calidad de los sitios clínicos y por encima de todo, se aportaría a la prevención de enfermedades, a tratar a los enfermos con evidencias propias y no con datos importados, que a veces no se ajustan a las características sociodemográficas de Cuba.

En las fuentes revisadas, se evidencia una elevada utilización de los CMD en los ensayos clínicos, con tendencia al incremento de su uso en los últimos años a nivel mundial. Los CMD de ensayos clínicos tienen un carácter multidisciplinario, se establecen a partir de criterios clínicos y metodológicos y su función es analizar periódicamente los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia, para asesorar al promotor sobre la conveniencia de continuar, modificar o detener la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana para la Salud. BPC: documento de las Américas. Washington: OPS; 2005.[acceso: 25/06/2018]. Disponible en:
<https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
2. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000.[acceso: 25/06/2018]. Disponible en:
https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf
3. United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. E6 (R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6 (R1) Guidance for Industry. Washington: FDA; 2018.[acceso: 25/06/2018]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM464506.pdf>
4. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Barcelona: AstraZeneca;2001.[acceso: 23/03/2018]. Disponible en: http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/principios_basicos_inv_clin.pdf
5. Ellenberg S, Fernandes RM, Saloojee H, Bassler D, Askie L, Vandermeer B, et al. Data Monitoring Committees. Pediatrics. 2012 [acceso: 16/11/2017];129(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:
http://pediatrics.aappublications.org/content/129/Supplement_3/S132/
6. Calis KA, Archdeacon P, Bain RP, Forrest A, Perlmutter J, DeMets DL. Understanding the functions and operations of data monitoring committees: Survey and focus group findings. ClinicalTrials. 2017 [acceso: 18/05/2018];14(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/310813158_Understanding_the_functions_and_operations_of_data_monitoring_committee_Survey_and_focus_group_findings/fulltext/5a185cffa6fdcc50ade7e13f/Understanding-the-functions-and-operations-of-data-monitoring-committee-Survey-and-focus-group-findings.pdf
7. O'Neill RT. Regulatory perspectives on data monitoring. Statist Med. 2002 [acceso: 25/06/2018];21:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/sim.1287>
8. Seltzer J. An estimate of the benefit-cost impact of the FDA guidance on Data Monitoring Committees. Ther Innov Regul Sci. 2015 [acceso: 14/05/2018];49(5):[aprox 9 p.]. Disponible en:
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2168479015573586>

9. Pinheiro J. Regulatory guidance documents on adaptive designs: an industry perspective. In: He W, Pinheiro J, Kusnetsova O (eds). Practical Considerations for Adaptive Trial Design and Implementation. Statistics for Biology and Health. Springer, New York, NY; 2014 [acceso: 10/05/2018]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/301951332_Regulatory_Guidance_Documents_on_Adaptive_Desigs_An_Industr_Perspective
10. Lewis RJ, Calis KA, DeMets DL. Enhancing the scientific integrity and safety of clinical trials. Recommendations for Data Monitoring Committees. JAMA. 2016 [acceso: 16/11/2017];316(22):2359-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27960001/>
11. Sánchez G. Investigación clínica en seres humanos en Colombia ¿Estamos en crisis? Acta Med Colomb. 2017 [acceso: 24/04/2019];42(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v42n4/0120-2448-amc-42-04-00207.pdf>
12. Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL. Data Monitoring Committees in clinical trials: a practical perspective. 2nd ed. Southern Gate (England): John Wiley & Sons; 2019. [acceso:05/08/2019]. Disponible en: http://93.174.95.29/_ads/B8971AC4CE00890D8EDD1CA1CF98DAFD
13. Molina de Salazar DI, Botero SM, Giraldo Manizales GC. Investigación clínica y ensayos clínicos ¿En qué vamos? Acta Médica Colombiana. 2016 [acceso: 12/04/2019];42(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.org.co/pdf/amc/v42n4/0120-2448-amc-42-04-00207.pdf>
14. Bierer BE, Li R, Seltzer J, Sleeper LA, Frank E, Knirsch C, et al. Responsibilities of Data Monitoring Committees: consensus recommendations. Ther Innov Regul Sci. 2016 [acceso: 13/07/2018];50(5):648-659. DOI: 10.1177/2168479016646812
15. Canadian Cancer Trials Group. Policies for the Data Safety Monitoring Committee. Toronto: CCTG; 2017. [acceso 27/04/2019]. Disponible en: <https://www.ctg.queensu.ca/docs/public/committees/PoliciesfortheDataSafetyMonitoringCommittee.pdf>
16. DEMOCLES Study Group. A proposed charter for clinical trial Data Monitoring Committees: helping them to do their job well. Lancet. 2005 [acceso: 25/06/2018];365(9460):711–22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17965-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17965-3)
17. Past SOCRAs source articles. Duke: SOCRAs;2003 [actualizado: 2003; acceso: 18/05/2018]. The role of Data Monitoring Committees and their impact on Clinical Research Associate Responsibilities

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

[aprox. 9 pant.]. Disponible en: <http://www.socra.org/publications/past-socra-source-articles/the-role-of-data-monitoring-committees-and-their-impact-on-clinical-research-associate-responsibilities/>

18. Gates A, Caldwell P, Curtis S, Dans L, Fernandez RM, Hartling L, et al. Reporting of data monitoring committees and adverse events in pediatric trials: a descriptive analysis. BMJ. 2019 [acceso: 27/04/2019];3:[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/bmjpo/3/1/e000426.full.pdf>

19. Borg-Debono V, Mbuagbaw L, Thabane L. Sharing interim trial results by the Data Safety Monitoring Board with those responsible for the trial's conduct and progress: a narrative review. Canada Trials. 2017 [acceso: 18/05/2018]; 18:120. [aprox. 13 p.].Disponible en:

<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-1858-y>

20. Food and Drug Administration. Guidance for clinical trial sponsors: establishment and operation of clinical trial Data Monitoring Committees. Washington: FDA; 2006 [acceso: 18/05/2018]. Disponible en: <http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/clindatmon.pdf>

21. European Medicines Agency. Guideline on data monitoring committees. In: Committee for medicinal products for human use. London: EMA; 2005[acceso: 17/01/2018]. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf

22. National Health and Medical Research Council. Data Safety Monitoring Boards (DSMBs).Sidney: NHMRC; 2018 [acceso: 25/06/2018]. Disponible en:

https://www.australianclinicaltrials.gov.au/sites/default/file/content/research/data_safety_monitoring_boards_1.pdf

23. Ando Y. Guidance on Data Monitoring Committee: regulatory perspective in Japan. En: Austria-Japan Joint Statistics Workshop. Data monitoring committees in clinical trials. Viena;

25/03/2015.[acceso 13/07/2018]. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000204620.pdf>

24. Turkish Medicine and Medical Device Agency. Guidelines regarding Independent Data Monitoring Committees. Istanbul: Turkish Medicine and Medical Device Agency; 2013 [acceso: 13/07/2018].

Disponible en: <https://es.slideshare.net/anova83/guidelines-regarding-independent-data-monitoring-committeesapril2013>

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

25. Special Programmer for Research and Training in Tropical Diseases. Operational guidelines for the establishment and functioning of Data and Safety Monitoring Boards. Geneva: WHO; 2005 [acceso: 13/07/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/operational-guidelines.pdf>
26. U.S. Department of Health and Human Services. NIH: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Bethesda, Maryland; 2017. Data and Safety Monitoring (DSM) Guidelines. [actualizado: 08/01/2017; acceso: 20/02/2019] [aprox. 11 pant.]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/grants-funding/data-safety-monitoring/dsm-guidelines>
27. Sartor O, Halabi S. Independent Data Monitoring Committees: An Update and Overview. Urol Oncol. 2015 [acceso: 14/01/2020]; 33(3):143–8. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516383/>
28. Hicks LK, Laupacis A, Slutsky AS. A primer on data safety monitoring boards: mission, methods, and controversies. Intensive Care Med. 2007 [acceso:08/01/2020]; 33:1815–18. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-007-0794-9.pdf>
29. Defazio A. How to do A/B testing with early stopping correctly. Nueva York: Aaron Defazio. Julio 25, 2016 [acceso: 21/09/2018]. Disponible en: <https://www.aarondefazio.com/adefazio-seqtesting.pdf>
30. Bassler D, Montori VM, Briel M, Glasziou P, Guyatt G. Early stopping of randomized clinical trials for overt efficacy is problematic. J Clin Epidemiol. 2008;61(3):241–6. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.662.921&rep=rep1&type=pdf>
31. CTSA Collaborative DSMB Workgroup. DSMB Training Manual. Medford: Tufts Digital Library; 2018 [acceso:05/08/2019]. Disponible en: <https://ctscweb.weill.cornell.edu/sites/default/files/24992.archival.pdf>
32. Calis KA, Archdeacon P, Bain R, DeMets DL, Donohue M, Elzarrad MK, et al. Recommendations for data monitoring committees from the clinical trials Transformation initiative. Clinical Trials. 2017 [acceso: 18/05/2018]; 14(4):342-48. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639979/pdf/10.1177_1740774517707743.pdf

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons 