

FASE PREPARATORIA

Esta es la fase principal de cualquier ensayo clínico. Este periodo de preparación tiene una duración variable ; ya que depende, entre otros, de la complejidad de la patología, del tratamiento a realizar, del tipo de fármaco en desarrollo, de los objetivos a fijar, así como de los resultados analizados de los estudios previos y la experiencia del equipo investigador en ensayos de este tipo.

En general, la industria farmacéutica, tiene una extensa experiencia en la realización de ensayos clínicos, por lo que muchas de estas tareas están estandarizadas y cuentan con modelos prediseñados. La contabilidad es especialmente importante para todo tipo de fármacos, sin embargo queremos ejemplificar a través de productos oncológicos, cuyo estudio tendrá un diseño de Formularios de Registro de Datos (CRF, por su sigla en inglés) que suele ser el mismo para registrar los datos demográficos, los antecedentes clínicos (propios de la patología), los eventos adversos (por ejemplo, los productos antineoplásicos), la contabilidad de los fármacos administrados (por ejemplo vía endovenosa), etc. Los CRFs sólo necesitarán las modificaciones puntuales que determine el protocolo final, lo que dependerá del objetivo, criterios de inclusión y exclusión, procedimientos y fase del estudio. En estos casos, la concepción de los documentos necesitará menos tiempo que si se comenzara de cero. Incluso el protocolo puede ser escrito a partir de un modelo pre-llenado. La Universidad de California muestra en su sitio web modelos de protocolos para diferentes tipos de ensayos clínicos (ver en: <http://hub.ucsf.edu/protocol-development>). En base a la idea del diseño del protocolo y sus objetivos, el investigador pueden realizar la búsqueda de las herramientas necesarias que están disponibles como ayuda en su etapa de preparación de un ensayo clínico.

CONFORMACIÓN DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Para realizar un ensayo clínico desde su concepción hasta la difusión de los resultados se requieren un cierto número de habilidades distintas con las que el investigador debe contar desde el inicio.

Cabe destacar que en un ensayo clínico, los voluntarios participantes son expuestos a un riesgo potencial, que puede ser pequeño o alto, dependiendo de la gravedad de la condición médica en estudio y del tipo de producto estudiado, por tanto, todo el equipo responsable del ensayo clínico, ya sea el patrocinador- monitores del estudio, el investigador principal y su equipo médico, la dirección de la institución o centro en que se realiza el ensayo clínico, como también el comité de ética que evalúa el estudio, deben asegurarse de poner en acción todos los medios materiales y humanos necesarios para que el ensayo clínico se realice de acuerdo con los más altos estándares éticos y técnicos, de manera tal que los voluntarios no se expongan a riesgos indebidos y los resultados obtenidos sean fiables y útiles.

Cada miembro del equipo que participa en un ensayo clínico debe tener competencias y experiencia en sus áreas específicas, y capacitación en la Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice* (GCP)):

- **Investigador principal o Investigador responsable y co-investigadores:** competencias médicas en la especialidad correspondiente, conocimiento en farmacovigilancia y manejo de eventos adversos. Para los efectos de publicar los resultados del ensayo clínico, los investigadores deben conocer la Guía CONSORT (ver en: <http://www.consort-statement.org/>). Es altamente recomendable, que estos miembros del equipo de investigación hayan recibido una formación formal (alcance temático completo en la materia, al menos 2 horas de duración y vigencia de 2 años) en investigación clínica.
- **Coordinadora del estudio:** formación en gestión de ensayos clínicos, preparación para auditorías e inspecciones.
- **Enfermera/ro que administra el producto en investigación:** competencias médicas en la especialidad correspondiente, tal es el caso de estudios oncológicos que requieren de administración de quimioterapia u otros tratamientos especializados. Tiene también funciones en la toma de muestras biológicas. Debe estar capacitada/o en Buenas prácticas Clínicas y debidamente entrenada/o en el protocolo en estudio.
- **Farmacéutico responsable:** formación o experiencia respecto a la dispensación y logística de productos en estudio (experimental y control), y a la gestión y almacenamiento de productos en estudio.
- **Administrador de datos:** formación especializada en el diseño de Formularios de Registro de Datos (*Case Report Form, CRF*, por su sigla en inglés) o en el diseño y gestión de sistemas de captura electrónica de datos adaptados al protocolo (*Electronic Data Capture, EDC*, por su sigla en inglés).
- **Estadístico:** formación específica en la metodología de los ensayos clínicos, redacción del Plan de Análisis de los datos y manejo de los paquetes estadísticos más habituales.
- **Asuntos administrativos:** formación o experiencia en los aspectos financieros, legales y administrativos de un ensayo clínico.

En los ensayos clínicos multicéntricos hay un Centro Coordinador que realiza ciertas tareas que son centralizadas (aleatorización, gestión de los datos, comunicación de eventos adversos). En Europa, una iniciativa de coordinación entre los diferentes países ha llevado a la especialización de Centros de Administración de Datos y Bioestadística, los que pasan por una acreditación muy exigente. -

En la página web del Instituto de Salud pública (www.ispch.cl), en el sitio de la Agencia Nacional de Medicamentos, se encuentra disponible la Guía sobre las buenas prácticas clínicas para la ejecución de estudios clínicos en Chile en la que se incluyen las competencias necesarias del equipo de investigación.

CONFORMACIÓN BÁSICA DEL EQUIPO

Las competencias básicas que todo miembro del equipo de investigación debe acreditar en su CV son las siguientes:

- ✓ Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional de Armonización (GCP - ICH)
 - o GCP - ICH6
 - o Handbook for GCP - WHO
- ✓ Ética de la Investigación
 - o Declaración de Helsinki 2013
 - o Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica - CIOMS 2002
- ✓ Normativas nacionales relativas a la investigación con seres humanos
 - o Ley 19.628
 - o Ley 20.120
 - o Ley 20.184
 - o Ley 20.850 - Ricarte Soto

La sola lectura de los documentos esenciales (listados aquí) no son garantía de la correcta comprensión de los conceptos vertidos en ellos. Es por ello que se requiere una formación que incluya discusión de casos, actividades prácticas y una evaluación que certifique la capacitación adquirida.

La autoridad sanitaria competente podría entregar una lista de las instituciones que imparten cursos con el nivel requerido.

CAPACITACIÓN DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Buenas Prácticas Clínicas (ICH-E6)

El documento ICH-E6 es la referencia absoluta en la materia. Se puede bajar gratuitamente del sitio web de ICH (en inglés) y de la FDA (que tiene una versión en español, con algunos errores tipográficos menores).

El libro editado por la Organización Mundial de la Salud, Handbook for Good Clinical Research Practice (ver en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/gcp/gcp1.pdf), es un aporte a la mejor comprensión e implementación de BPC; además no está dirigido sólo a la investigación clínica con fármacos.

El NIH de Estados Unidos ofrece un curso básico de BPC que consta de 12 módulos y que representa unas 6 horas de dedicación (ver en: <https://gcp.nihtraining.com/>). Al final del curso la persona puede tomar una prueba y si contesta correctamente el 80% de ellas, recibe un certificado.

También existen instituciones o empresas de la industria farmacéutica dedicadas a la formación de profesionales que trabajan en el área de desarrollo de productos farmacéuticos. Estas formaciones resultan menos costosas que una formación académica de posgrado, pues se puede escoger en un menú de temas los que la persona considere más prioritarios para su actividad. De todas maneras, debido a los hallazgos efectuados en múltiples inspecciones, actualmente el ISP recomienda que la primera capacitación que reciba un Investigador Principal, sea realizada de modo presencial. Además, que el equipo de investigación sea constantemente re-entrenado en BPC, recomendándose una periodicidad de 2 años.

La realización de ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica transnacional ha estimulado el desarrollo de un mercado de trabajo compuesto por monitores de ensayos clínicos (que son agentes que representan al patrocinador y que se encargan de verificar la adherencia al protocolo y la calidad de los datos generados por el centro investigador, como también la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas y la ética de la investigación) y por coordinadoras de estudio (la mayor parte ejercidas por profesionales de la salud, tal como enfermeras, matronas u otros que son parte del equipo investigador). Los monitores y las coordinadoras son capacitados por el mismo patrocinador quien tiene la obligación de asegurarse que todos entienden y adhieren al protocolo y a las Buenas Prácticas Clínicas (GCP ICH-E6).

CAPACITACIONES ESPECÍFICAS

Metodología de ensayos clínicos.

Las universidades en Chile, imparten formaciones de postgrado en Salud Pública, donde se estudian brevemente los ensayos clínicos que evalúan fármacos o nuevas intervenciones sanitarias. No existen formaciones específicas dedicadas exclusivamente a estos diseños, que por su especificidad, son muy diferentes de los estudios observacionales.

Al realizar una búsqueda en el navegador “Google” con las palabras clave “*master clinical trials*” se encuentra una gran cantidad de sitios web de universidades que ofrecen formaciones de magíster, de 2 a 3 años de duración, muchos en modalidad a distancia, conformados de módulos obligatorios y otros electivos. Otras instituciones, ofrecen cursos gratuitos online que abordan los diferentes diseños experimentales, el tamaño de la muestra, el análisis de los datos, entre otros temas, formación que puede ser útil para miembros del equipo que necesitan manejar los conceptos metodológicos sin necesidad de seguir una formación académica formal (por ejemplo: personal de Gestión de Datos, coordinadores de estudio).

Como un ejemplo, entre otros, el instituto para la Investigación Clínica y Translacional de la Universidad de Wisconsin ofrece un curso gratis online (en inglés) impartido por el profesor DeMets, autor de un libro citado en la introducción de este Manual. En este curso, hay 2 módulos, uno básico y otro avanzado (<https://ictr.wisc.edu/ClinTrialsOnlineCourse>). Este curso aborda los diferentes diseños experimentales, el tamaño de la muestra, el análisis de los datos, entre otros temas. Este tipo de formación puede ser útil para miembros del equipo que necesitan manejar los conceptos metodológicos sin necesidad de seguir una formación académica formal (por ejemplo: personal de Gestión de Datos, coordinadores de estudio)

En el Reino Unido existe, desde los años 90, una especialidad médica llamada “medicina farmacéutica” a la que pueden acceder los médicos que se desempeñan en el área del desarrollo de nuevos medicamentos, ya sea, desde la industria o la academia (ver en <https://www.fpm.org.uk/aboutus/whatispharmamed>). El Programa de estudio dura 4 años e incluye módulos sobre Asuntos Regulatorios de Fármacos, Farmacología Clínica, Estadística y Gestión de Datos, Desarrollo Clínico de Fármacos, Farmacovigilancia, entre otros.

Gestión de datos

El corazón de la calidad de la investigación, en su fase preparatoria, reside en la redacción de un protocolo que sea científicamente sólido, viable y ético. Sin embargo, ello no garantiza el resultado esperado. La calidad de la investigación depende, en su fase de implementación, de la correcta gestión de los datos. Los datos crudos, tal cual son capturados, no son directamente analizables, pasan por una serie de manipulaciones, transformaciones y cambios de formato, siguiendo procedimientos operativos estándar, lo que significa que todo debe quedar debidamente documentado y archivado. La gestión de datos implica cuidar del ciclo completo de vida de los datos:



Capturar 	Formatear	Documentar	Monitorear	Acceder y Compartir
Destruir 	Transformar	Controlar calidad	Proteger	Actualizar

Gráfico 1. Ciclo de vida de los datos

Esta es una disciplina prácticamente ausente de la investigación clínica en Chile. Los institutos y los centros académicos de investigación clínica o biomédica no desarrollan estándares para el tratamiento de los datos que generan, ni enseñan las Buenas Prácticas de Gestión de Datos a sus jóvenes investigadores.

Sin ser un consuelo, es verdad que esto ha sido una realidad en todo el mundo. De hecho, a pesar del estallido frecuente y mantenido de escándalos de fraude y mala conducta científica en las universidades más connotadas, las iniciativas dirigidas a evitar estas prácticas han demorado demasiado. El caso más reciente es el de Michael LaCour, un estudiante de UCLA, que publicó un artículo en la revista *Science* el 12 diciembre 2014 y que llevaba como coautor a un prestigiado profesor. El artículo, que mostraba resultados sorprendentes (lo que le valió ser publicado en *Science*) en el área de las ciencias sociales, fue denunciado como fraude por un grupo de jóvenes investigadores que pusieron en duda los datos y, tras algunas averiguaciones y verificaciones, enviaron un informe a un blog de asuntos científicos muy leído, describiendo las irregularidades cometidas (básicamente, que las entrevistas nunca se realizaron y que LaCour utilizó una base de datos existente sobre el mismo asunto y la modificó presentándola como datos propios). El profesor que iba de coautor, al conocer el informe enviado al blog, envió una retractación a la revista *Science* y reconoció no haber participado ni supervisado el trabajo de LaCour. Para leer la historia sugerimos ir al sitio: <http://nymag.com/scienceofus/2015/05/how-a-grad-student-uncovered-a-huge-fraud.html>.

Los temas de fraude y mala conducta científica (que son conceptos diferentes), serán abordados en otros capítulos de este Manual.

Lo que se conoce como Gestión de Datos o *Data Management* (DM, por su sigla en inglés) en la investigación clínica es, en realidad, un campo laboral que ha alcanzado un alto nivel de profesionalización en los países desarrollados. El personal de DM debe tener una buena formación en las tecnologías de la información y comunicación (TIC) y en la lógica de las bases de datos dinámicas. Además, debe poder interactuar y saber comunicar con el estadístico, el investigador clínico, el monitor clínico, el experto en farmacovigilancia, además de tener un firme sentido del rigor y comprensión de los procedimientos operativos estándar que rigen su actividad.

El diseño de los Formularios de Captura de Datos (*Case Report Forms, CRFs* por su sigla en inglés) requiere habilidades mixtas provenientes del área de la concepción y lógica de bases de datos y del área clínica (definiciones, diccionarios médicos, terminología, tratamientos).

La captura de los datos desde el documento fuente puede hacerse de dos maneras: ingreso al *CRF* en papel o directamente al sistema de gestión de datos (*Clinical Data Management System, CDMS* por su sigla en inglés). La primera modalidad (*CRF* en papel) implica que los *CRFs* deben viajar físicamente desde el centro de investigación hasta el lugar donde se encuentra el *CDMS*. Aquí se deben ingresar los datos del *CRF* en el sistema *CDMS* (con frecuencia hay dos

digitadores que ingresan la misma información, lo que permite, al reconciliar los datos, detectar errores de digitación). Estos dos procesos (traslado físico de los *CRFs* y digitación) son lentos y muy costosos, razón por la cual la industria farmacéutica desarrolló el *CRF* electrónico, el cual, al ser usado en línea, permite una serie de chequeos de errores e inconsistencias en tiempo real. Estos sistemas de Captura Electrónica de Datos (*Electronic Data Capture o EDC*, por su sigla en inglés) son hoy la regla en la industria farmacéutica pero su principal limitación es que no son aplicables en centros de investigación que no cuentan con buena conectividad a la red informática. Además, resultan caros para quien no los utiliza de manera reiterada.

PROGRAMAS DE GESTIÓN DE DATOS

Algunos programas en acceso libre ofrecen la capacidad de crear un *CRF* electrónico simple o con algunas funcionalidades adicionales. Entre ellos están:

Epi Info es un programa desarrollado por el organismo de control y prevención de enfermedades - *Center of Disease Control (CDC)* - de Estados Unidos. Se puede bajar gratuitamente y hay videos disponibles en YouTube para aprender a usar el programa. EpiData es un programa desarrollado por una organización danesa, sin fines de lucro, que se financia con donaciones. Está orientado a la investigación epidemiológica (la Organización Mundial de la Salud lo utiliza y promueve para sus vigilancia epidemiológica - STEPS). Se puede bajar gratuitamente en el sitio web de la OMS (<http://www.who.int/chp/steps/resources/EpiData/es/>) o en el sitio de EpiData (<http://www.epidata.dk/about.htm#about>).

En la web se pueden encontrar programas que son parcialmente de libre acceso, que ofrecen capacidades básicas, pero que, para usar funciones más complejas requieren capacitación y tienen un costo asociado. El problema con cualquier programa, por bueno que sea, es que se crea una dependencia con el proveedor y, en algunos casos, puede representar un riesgo de acceso no autorizado a los datos. Otra solución es contratar un programador informático que diseñe una plataforma *ad hoc* para cada estudio. La base de datos debe, por último, exportarse al paquete estadístico con el que se hará el análisis. Esto no representa una dificultad pues los paquetes estadísticos más comúnmente usados tienen funciones que hacen la transformación correspondiente, siempre y cuando se hayan respetado algunos detalles al momento de diseñar el *CDMS*.

Más allá de poder contar con un programa informático para crear *CRFs*, hay que aprender los principios detrás del diseño de una herramienta de captura de datos. Existe en línea, por lo menos, un curso gratis que entrega los rudimentos de *DM*. El curso es impartido a través del sitio www.coursera.org por la Universidad de Vanderbilt de Estados Unidos (ir a: <https://www.coursera.org/course/datamanagement>), quien pone a disposición de los que siguen el curso, un sistema de *ECD* llamado REDCap, lo que hace el curso bastante práctico e interesante. REDCap es actualmente un Consorcio de instituciones, en su mayoría universidades, quienes al registrarse en el Consorcio pueden utilizar el programa para sus proyectos (ver: <http://project-redcap.org/>).

El grado de sofisticación de las tecnologías de la información ha llevado a crear Sistemas de Gestión de Ensayos Clínicos (*Clinical Trial Management System, CTMS*, por su sigla en inglés) que permiten no sólo el ingreso de los datos y la verificación parcial de su calidad, sino también monitorear el avance del reclutamiento y el seguimiento de los pacientes en el tiempo, generar informes de seguridad y otras funcionalidades.

Gestión de Eventos Adversos y Farmacovigilancia

Los ensayos clínicos no involucran un número suficiente de pacientes y los pacientes involucrados no son tratados durante un tiempo suficiente para detectar todos los efectos indeseables del producto estudiado

La guía ICH-E6 establece que el patrocinador es responsable de la evaluación permanente de la seguridad del producto en investigación y de informar a las autoridades regulatorias, así como al CEC que autorizó el estudio, cuando nuevas informaciones disponibles puedan conllevar un impacto en la seguridad de los pacientes o modificar el curso del ensayo clínico en desarrollo.

El responsable último de la evaluación de la seguridad es el patrocinador, pues se entiende que el producto investigado puede estar siendo probado en estudios ejecutados por distintos investigadores en locales diferentes.

Así, el patrocinador es el encargado de reunir todas las informaciones y redactar un informe periódico (además de poner al día el *Brochure*) resumiendo el perfil de seguridad actualizado del producto en investigación.

Sin embargo, el patrocinador depende del investigador para informarse adecuada y oportunamente de los Eventos Adversos (ver definición más abajo) ocurridos en los pacientes expuestos al producto en investigación. El documento ICH-E2A (*Clinical Safety Management - Definitions and Standards for Expedited Reporting*) es la guía imprescindible para que el investigador cumpla esta tarea. En él se encuentran las definiciones básicas: qué se entiende por Evento Adverso, Reacción Adversa, Evento Esperado o Inesperado, Evento Adverso Serio. También describe las formalidades necesarias para cumplir con las obligaciones de informar a las autoridades competentes, de acuerdo con las normativas vigentes. Es un documento de 12 páginas y su lectura debería ser obligatoria.

Todos los miembros del equipo clínico de investigación deben tener claridad respecto a la definición de Evento Adverso, pues todos deben cooperar en su identificación y documentación, aunque su interpretación y la conducta a seguir, cuando corresponda, es responsabilidad exclusiva del médico.

- ✓ **Evento Adverso** (*Adverse Event, AE*, por su sigla en inglés) es cualquier evento médico no deseado, observado en un paciente que participa en un ensayo clínico con un fármaco, el cual no necesariamente tiene una relación de causalidad con este tratamiento.
- ✓ **Reacción Adversa a un Fármaco** (*Adverse Drug Reaction, ADR*, por su sigla en inglés) se refiere siempre a una reacción nociva y no deseada, observada en un paciente que recibe un fármaco (en general, se usa este término en relación a un fármaco registrado), utilizado a las dosis normalmente recomendadas en seres humano y donde se sospecha que la reacción está asociada a dicho fármaco.
- ✓ **Evento Inesperado** es un evento que por su naturaleza o severidad no es coherente con la información del producto. La información oficial del producto es aquella contenida en el *Brochure*, en el caso de un fármaco en desarrollo, y es aquella contenida en las especificaciones aprobadas por la autoridad sanitaria, en el caso de un fármaco registrado.
- ✓ **Evento Adverso Serio** es cualquier ocurrencia médica indeseada que, a cualquier dosis,
 - o Resulta en muerte del paciente
 - o Pone en riesgo la vida del paciente
 - o Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización en curso
 - o Resulta en discapacidad o incapacidad persistente o significativa
 - o Es una anomalía congénita o un defecto de nacimiento

Los Eventos Adversos Serios deben ser informados de manera expedita al Comité Ético Científico que supervisa el ensayo clínico y a la autoridad regulatoria según mandato de la normativa sobre la materia.

La exigencia de BPC, obliga al investigador a reportar en los *CRFs* todos los Aes. Cuando el ensayo clínico involucra pacientes con una patología compleja, puede significar una carga de trabajo considerable, pues los

pacientes pueden presentar repetidos *AEs*, ya sea, producto de la patología de base o de otra condición también presente o, incluso, de otros medicamentos concomitantes. El investigador puede no entender por qué debe reportar en el *CRF* un *AE* que el juzga no tener ninguna relación con el fármaco en estudio pero el fundamento para esta exigencia es que el perfil de toxicidad del producto en investigación se conoce muy parcialmente al momento de realizar los ensayos de fase II o III y que, por lo tanto, se debe actuar con la mayor prudencia al momento de evaluar los *AEs*. El perfil de toxicidad se va delineando progresivamente a medida que los reportes de *AEs* de todos los pacientes expuestos en los diferentes ensayos clínicos realizados se van acumulando.

El papel del médico (investigador, co-investigador o encargado especial para los reportes de *AEs*) es muy importante a la hora de detectar un *AE*: la lectura previa del *Brochure* le permitirá interpretar correctamente la probabilidad de que un *AE* esté relacionado o no con el fármaco en estudio, ya que el conocimiento de las vías metabólicas puede entregar indicios de los órganos que pueden presentar toxicidad, o simplemente, puede ser que el *AE* ya fue descrito (incluso, a veces, comprendido su mecanismo) en fases previas de desarrollo del fármaco.

Es esencial que el médico maneje algunos conceptos básicos de farmacovigilancia. Por ejemplo, saber que las *ADRs* se dividen en dos tipos: las llamadas Tipo A (por Aumentadas) son aquellas reacciones que hacen parte de las acciones farmacológicas conocidas del fármaco, y las llamadas Tipo B (por Bizarras) son aquellas que representan una reacción nueva o inesperada. En un artículo clásico, los autores de esta clasificación presentan la siguiente tabla que resume las características de los dos tipos de reacciones.

CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS (*ADR*)

1

Características	Tipo A	Tipo B
Farmacología	Aumentada	Bizarra
Predecible	Si	No
Dependiente de la dosis	Si	No
Morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta

Las reacciones Tipo A son generalmente detectadas, y su frecuencia y seriedad razonablemente definidas, durante las fases de desarrollo clínico

¹ Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. British Medical Journal (Clinical research ed). 1981;282(6268):974-976.

del fármaco. Las de Tipo B responden a un mecanismo de hipersensibilidad o idiosincrático y son, por lo tanto, más difíciles de observar (por ejemplo, la frecuencia de anemia aplásica secundaria a la administración de cloranfenicol es de 1 en 6.000, la frecuencia de ictericia con halotano es 1 en 10.000), razón por la cual estas ADRs son en su mayoría detectadas con posterioridad a la comercialización del producto.

TOXICIDAD DETECTADA DURANTE EL DESARROLLO

No se espera que los médicos investigadores sean especialistas en el área de la seguridad de los fármacos, pues es una disciplina muy técnica y compleja, que requiere conocimientos profundos de farmacología y experiencia en identificar AEs en fases tempranas del desarrollo clínico de fármacos. Sin embargo, inevitablemente, a los investigadores de un ensayo clínico de fase III se les pedirá ejercer sus habilidades clínicas de una manera que no es tan usual. Esto ocurre cuando se les solicita que juzguen el rol causal del fármaco en estudio ante la ocurrencia de un AE. Este **juicio de imputabilidad**, el médico está habituado a practicarlo cuando piensa en términos de diagnóstico diferencial ante un cuadro clínico que puede tener varias etiologías (por ejemplo, discriminar entre una hepatitis viral o una causada por toxicidad medicamentosa). No obstante, puede ser recomendable que el investigador reciba una capacitación específica en esta materia, sobre todo cuando el nuevo fármaco es el primero de una familia química o biológica a ser desarrollado.

Todos los años se desarrollan decenas de nuevos fármacos en el mundo. No todos llegan al mercado. Muchos productos son interrumpidos por presentar un perfil de seguridad inaceptable, el que fue detectado a tiempo (10-15% como resultado de estudios de toxicidad animal y 10-15% como resultado de reacciones adversas observadas en el ser humano).

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD O IMPUTABILIDAD

Grupos de farmacólogos clínicos han intentado crear sistemas de evaluación que permitan homogeneizar la manera cómo los médicos juzgan si un fármaco es responsable o no de un evento adverso observado en un paciente. En una publicación del año 1987¹

) los autores identificaron, en ese entonces, 23 métodos, sin que ninguno cumpliera con los criterios del método ideal.

Sin pretender ser exhaustivos en la materia ni proponer un sistema perfecto (que no existe), presentamos a continuación una lista de criterios que aparecen en la mayoría de los algoritmos existentes, entre ellos el del Consejo de Organizaciones internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el del Formulario de Notificación de EASRIs del ISP

1. **Criterios cronológicos:** la historia cronológica del evento y de la exposición al fármaco es esencial para esta evaluación
 - a. ¿Cuánto tiempo después de la administración del fármaco se presentó la supuesta reacción adversa?
 - b. ¿La reacción adversa disminuyó y/o desapareció después de la interrupción del fármaco? Fenómeno conocido en inglés como “*dechallenge*”.
 - c. ¿La reacción adversa volvió a aparecer después de la reintroducción del fármaco (esto a veces ocurre por

inadvertencia o en un intento de disminuir la dosis)? Fenómeno conocido en inglés como “*rechallenge*”.

2. **Criterios clínicos:** la historia y el examen clínico del paciente puede hacer pesar la balanza hacia una causa diferente del fármaco.
 - a. ¿El paciente presenta una enfermedad o condición o está recibiendo un tratamiento que explique mejor la reacción observada?
 - b. ¿El paciente tiene antecedentes de una reacción similar con fármacos asociados (ejemplo: pertenecen a la misma familia fármaco-química)?
3. **Criterios farmacológicos:** hay que indagar si lo que se sabe del fármaco a ese estadio explica razonablemente la reacción observada.
 - a. ¿La reacción observada es bien conocida como asociada al tipo de fármaco en cuestión?
 - b. ¿Los datos preclínicos sustentan la asociación entre el fármaco y la reacción observada?
 - c. ¿Existe plausibilidad biológica? ¿El metabolismo conocido del fármaco explica razonablemente la reacción observada?

Estos criterios son útiles para que el investigador haga una evaluación más fundamentada de la imputabilidad del evento observado y tome el curso de acción más acertado. Ello, a su vez, ayuda al patrocinador a recoger informaciones muy valiosas para refinar el perfil de toxicidad de su fármaco en desarrollo. En muchos casos la duda puede legítimamente persistir y el investigador debe saber que siempre puede, y debe, interrumpir el tratamiento en estudio, si considera que es necesario para asegurar la seguridad y bienestar del paciente.

EL CASO DE LA FIALURUDINA

A veces, incluso aplicando los criterios más estrictos puede resultar muy difícil desenmarañar los signos y síntomas que son imputables al fármaco y los que corresponden a la patología de base que se está tratando.

El caso de la fialuridina (ver recuadro) es el de un fármaco desarrollado por *Eli Lilly* que presentó toxicidad hepática retardada en pacientes que la recibieron para tratar un cuadro de hepatitis crónica activa persistente de origen viral. En junio 1993, dos estudios en curso con fialuridina fueron bruscamente interrumpidos luego que un paciente (de los 15 participantes) fuera hospitalizado con una insuficiencia hepática. Otros seis desarrollaron toxicidad hepática en las semanas siguientes. Cinco fallecieron y dos sobrevivieron a un trasplante de hígado. Todos los que presentaron toxicidad habían recibido más de 9 semanas de fialuridina. Los detalles pueden consultarse en el artículo publicado en el *New England Journal of Medicine* de la época . El Ministerio de Salud de Estados Unidos encomendó al IOM (*Institute of Medicine*) la constitución de un Comité que publicó un completo informe sobre el caso. El informe está disponible en <http://www.nap.edu/catalog/4887/review-of-the-fialuridine-fiau-clinical-trials>

La fialuridina es un antiviral del tipo análogo nucleósido (similar a los productos de primera generación utilizados contra el VIH, como la zidovudina) cuyo desarrollo apuntó al tratamiento de la infección activa crónica por el virus Hepatitis B. Los estudios en animales fueron extensos (realizados en ratones, perros y monos), cumplieron con los estándares exigidos y no permitieron discernir toxicidad significativa. Durante el desarrollo clínico, en total, 16 individuos sanos y 95 pacientes fueron expuestos al fármaco en estudio, en su mayoría, por menos de 4 semanas. Este fue un caso difícil de toxicidad retardada, no prevista por los resultados en animales, cuya sintomatología en los pacientes se podía confundir con la patología de base. A ello hay que agregar que el único tratamiento disponible era el interferón alfa que producía un aumento transitorio de las enzimas hepáticas cuando el paciente comenzaba a experimentar el efecto antiviral, por lo tanto, los investigadores no se inquietaban cuando observaban un ligero aumento de estas enzimas pues pensaban que era una buena señal de que el producto estaba haciendo efecto.

Este caso ejemplifica cómo las cosas pueden ser complejas y por qué la mayor prudencia debe ser ejercida en este campo. La evaluación de los AEs es responsabilidad del médico investigador y no puede delegarla a nadie que no tenga calificaciones médicas.

Otros casos ocurridos en los últimos años, ocurrieron en estudios de fase I en voluntarios sanos, donde se presentaron reacciones bruscas y catastróficas, con algunos desenlaces fatales. Uno ocurrió en Inglaterra, con un anticuerpo monoclonal de la empresa TeGenero y el más reciente ocurrió en Francia en enero de 2016 con un producto analgésico de la empresa Bial, del cual hay pocas informaciones por el momento. Estos eventos trágicos confirman que las reacciones adversas serias, aunque muy infrecuentes, pueden ocurrir a pesar de contar con estudios preclínicos adecuados y con un protocolo aparentemente bien concebido.

Como respuesta a estos hechos, la industria farmacéutica y las autoridades regulatorias de los medicamentos sacan las lecciones que se imponen. Por ejemplo, en el caso de la fialuridina, se iniciaron proyectos de investigación procurando identificar un modelo animal de daño mitocondrial hepático más adaptado a la toxicidad observada con este tipo de fármacos.

ⁱ *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 1987*, adverse drug events: identification and attribution
Audrey Smith Rogers