

ETAPA PREPARATORIA

Esta es la etapa principal de todos los ensayos clínicos. Tiene una duración variable, ya que depende -entre otras condiciones- de la complejidad de la patología, del tratamiento a realizar, del tipo de fármaco en desarrollo, de los objetivos fijados, así como del análisis de los resultados comunicados en 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 (recuento de unidades) es importante para todo tipo de fármacos; sin embargo, destacaremos el ejemplo dado por los ensayos clínicos con fármacos oncológicos, para cuyo estudio se aplica un Formulario de Registro de Datos (CRF, por su sigla en inglés) que suele ser el mismo utilizable para registrar los datos demográficos, los antecedentes clínicos (propios de la patología), los eventos adversos, la contabilidad de los fármacos administrados (por ejemplo, por vía intravenosa), etc. Los CRF sólo necesitarán las modificaciones puntuales que determine el protocolo final, lo que dependerá del objetivo, criterios de inclusión y exclusión, los procedimientos y la fase del estudio. En estos casos, la preparación de los documentos necesitará menos tiempo que si se comenzara de cero. Incluso, el protocolo puede ser escrito a partir de un modelo prediseñado. 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, los investigadores pueden recurrir a las herramientas ya 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 ciertas habilidades 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, los monitores del estudio, el investigador principal y su equipo de ejecución y apoyo, la dirección de la institución o centro en que se realizará el ensayo clínico, como también el Comité de Ética que evaluará 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 participantes 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 (“investigador responsable”) y co-investigadores:** competencias médicas en la especialidad correspondiente, conocimiento en farmacovigilancia y el 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 los miembros del equipo de investigación hayan recibido una formación formal en investigación clínica: alcance temático completo en la materia, al menos 2 horas de duración y con vigencia de 2 años.
- **Coordinadora del estudio:** formación en gestión de ensayos clínicos, preparación para auditorías e inspecciones.
- **Enfermera/o que administra el producto en investigación:** competencias profesionales en la especialidad correspondiente. Tal es el caso de los estudios oncológicos que requieren la 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 del ensayo clínico.
- **Farmacéutico responsable:** formación o experiencia respecto a la dispensación y logística de productos en estudio (experimental y control), y en la gestión y almacenamiento de los 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: la aleatorización, la gestión de los datos, el registro y la comunicación de eventos adversos. En Europa, una iniciativa de coordinación entre 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 ensayos 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, actualizada en 2013
 - o Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica - CIOMS 2002
- ✓ Normativas nacionales relativas a la investigación en seres humanos
 - o Ley 19.628
 - o Ley 20.120
 - o Ley 20.184
 - o Ley 20.850 - "Ley Ricarte Soto"

La sola lectura de los documentos esenciales (listados aquí) no es una garantía de la correcta comprensión de los conceptos vertidos en ellos. Por ello 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 (BPC) (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/iris/bitstream/10665/43392/1/924159392X_eng.pdf), es un aporte a la mejor comprensión e implementación de BPC; además, no está dirigido sólo a la investigación clínica con fármacos.

Los NIH de los EE.UU. ofrecen 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 rendir una prueba y si contesta correctamente el 80% de las preguntas, recibe un certificado de aprobación del curso.

También existen instituciones o empresas de la industria farmacéutica dedicadas a la capacitación de profesionales que trabajan en el área de desarrollo de productos farmacéuticos. Estas capacitaciones resultan menos costosas que una formación universitaria 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 en un curso presencial. Además, que el equipo de investigación sea recapacitado periódicamente en BPC, recomendándose lapsos de cada dos años.

La realización de ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica transnacional ha estimulado la constitución de un mercado de trabajo compuesto por monitores de ensayos clínicos (agentes que representan a la entidad patrocinadora 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 (ejercidas mayoritariamente 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 la respectiva entidad patrocinadora, la cual 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.

En Chile, las universidades imparten formación de postgrado en salud pública, donde se estudian brevemente los ensayos clínicos que evalúan fármacos o nuevas intervenciones sanitarias. No existe una capacitación universitaria específica, dedicada exclusivamente a los ensayos clínicos que, por su especificidad, son 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 formación conducente al grado de Magister, con programas de 2 a 3 años de duración, muchos en modalidad a distancia, conformados con 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 tradicional, siendo adecuada para personal de Gestión de Datos y para coordinadores de estudios. Como ejemplo, el Instituto para la Investigación Clínica y Translacional de la Universidad de Wisconsin ofrece un curso gratuito *online* (en inglés) impartido por el profesor DeMets, autor de un libro citado en la introducción de este Manual. Este curso tiene dos módulos, uno básico y otro avanzado (<https://ictr.wisc.edu/ClinTrialsOnlineCourse>), en los que aborda los diferentes diseños experimentales, el tamaño de la muestra, el análisis de los datos, entre otros temas.

En el Reino Unido existe, desde la década de 1990, una especialidad 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>). Su 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 etapa 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 etapa de implementación, de la correcta gestión de los datos. Los datos crudos, tal cual son obtenidos, no son analizables directamente, sino que 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 el ciclo de vida completo de los datos:

Figura. Ciclo de vida de los datos

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

Esta es una disciplina prácticamente ausente de la docencia universitaria 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. Un caso reciente es el de Michael LaCour, un estudiante de UCLA, que publicó un artículo en la revista *Science* el 12 de diciembre de 2014, en 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 figuró como coautor del artículo, 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.

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 comunicarse 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*, *CRF* 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 *CRF* 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 *CRF* 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.

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

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:

EpiInfo 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 su 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>).

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 *CRF*, 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 incluyen un número suficiente de pacientes y los pacientes incluidos 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 lugares 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 para quienes participan en ensayos clínicos como investigadores, controladores o supervisores.

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 humanos 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 evento médico no previsto 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 Resulta en una anomalía congénita

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 *CRF* **todos los AE**. Cuando el ensayo clínico involucra pacientes con una patología compleja, puede significar una carga de trabajo considerable, pues los pacientes pueden presentar repetidos *AE*, ya sean 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 considera que no tiene 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 AE. El perfil de toxicidad se va delineando

TOXICIDAD DETECTADA DURANTE EL DESARROLLO

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).

progresivamente a medida que se van acumulando los reportes de AE de todos los pacientes expuestos en los diferentes ensayos clínicos realizados.

El papel del médico (investigador, co-investigador o encargado especial para los reportes de AE) 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 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 ADR se dividen en dos tipos: las llamadas Tipo A (por "Aumentadas") son aquellas reacciones que forman parte de las acciones farmacológicas conocidas del fármaco, y las llamadas Tipo B (por "Bizarra") 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.

CLASIFICACIÓN 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

¹ Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. BMJ (Clinical Research). 1981;282(6268):974-976.

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 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 ADR son en su mayoría detectadas con posterioridad a la comercialización del producto.

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 AE 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. El médico está habituado a practicar este **juicio de imputabilidad** 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.

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 1987ⁱ 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 propuestos, entre ellos el del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el del Formulario de Notificación de EASRI 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 interrumpirse la administración 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 inclinar la balanza hacia una causa independiente 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 en ese momento 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 FIALURIDINA

A veces, incluso aplicando los criterios más estrictos puede resultar muy difícil desenmarañar los signos y síntomas 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 una hepatitis crónica activa persistente, de origen viral.

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 B de la Hepatitis. Los estudios en animales habían sido extensos (en ratones, perros y monos), cumplieron con los estándares exigidos y no permitieron discernir una toxicidad relevante. Durante el desarrollo clínico, en total, 16 individuos sanos y 95 pacientes fueron expuestos al fármaco en estudio, en su mayoría por menos de cuatro 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.

En junio de 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 después de un trasplante de hígado. Todos los que presentaron toxicidad habían recibido fialuridina por más de nueve semanas. 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> .

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

En los últimos años ocurrieron otros casos 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 había poca información hasta ese 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 han aprendido 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.

REDACCIÓN DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO SIGUIENDO BPC ICH-E6

Como ya mencionamos, el documento ICH-E6 es el texto de Buenas Prácticas Clínicas de referencia (GCP, por su sigla en inglés). El capítulo 6 de ICH-E6 es una guía detallada de las secciones que debe contener cualquier protocolo de ensayo clínico. Es altamente recomendable seguir la guía, desarrollar todas las secciones, incluso mantener el orden propuesto. Se recomienda incluir en anexos aquellas informaciones que no caben naturalmente en ninguna sección. Hay que tener cuidado de no sobrecargar el protocolo con detalles que no son exigidos aquí, en particular las descripciones de actividades que son materia de procedimientos operativos estándar, los que deben estar descritos en documentos separados (ver Anexo 1 POE Redacción del protocolo del ensayo clínico).

El protocolo de un ensayo clínico es un documento esencialmente metodológico: define el objetivo, el perfil de los pacientes que participarán, el diseño, los tratamientos a comparar, el resultado principal, cómo se medirá este resultado, cómo se evaluará la eventual toxicidad de los tratamientos,

cómo se supervisará la calidad de los datos recogidos, cómo se analizarán los datos, etc. El documento es bastante claro al explicar los contenidos de cada sección. A continuación, describiremos algunos puntos de secciones claves en los que vale la pena profundizar:

- **Información General:** aquí aparecen informaciones administrativas bastante simples. Sin embargo, algunas personas se confunden respecto al concepto de “patrocinador”. Si surge alguna duda, conviene consultar la definición que viene al inicio del documento ICH-E6 y la que establece el Reglamento de la Ley 20.120 (Decreto 114). En el marco de un ensayo clínico financiado con fondos públicos concursables, **el patrocinador es la institución que adjudicó los fondos**, la que debe tener responsabilidad jurídica y contar con un seguro contra terceros.
- **Antecedentes:** según ICH-E6, en esta sección debemos presentar un “resumen de los hallazgos provenientes de los estudios no-clínicos que potencialmente tienen importancia clínica y de estudios clínicos que son relevantes para el estudio.” Existe en algunos investigadores una tendencia a redactar extensos textos para justificar, con datos de ciencia básica o con argumentaciones epidemiológicas generales, el ensayo clínico propuesto. Esto debe reducirse al mínimo, pues se entiende que el producto experimental está dirigido a una patología relevante que ya ha dado muestras de gozar de ciertas propiedades que han sido comprobadas en las fases tempranas de su desarrollo. Además, ICH-E6 prevé la existencia de otro documento: el *Brochure del Investigador*, (para más detalles, ver capítulo 7 de ICH-E6). Este documento compila de manera muy detallada toda la información actualizada disponible sobre el desarrollo pre-clínico, clínico (fases previas I y II) y farmacéutico del producto en estudio, de tal manera que, en la práctica, la sección de “Antecedentes” del protocolo debe comenzar con un buen resumen del *Brochure* que sintetice el perfil de eficacia y toxicidad actual del tratamiento experimental. Ahora bien, lo que el *Brochure* no contiene y debe desarrollarse claramente en esta sección del protocolo es la justificación del tratamiento-control escogido (sea un placebo o un comparador de referencia), del resultado principal escogido, de los supuestos respecto a la tasa de eficacia del tratamiento-control, así como su perfil de seguridad.
- **Objetivos del estudio:** todo ensayo clínico tiene un objetivo principal y uno o más objetivos secundarios. El **objetivo principal** de un ensayo clínico es evaluar la **eficacia** del tratamiento experimental comparándola con la eficacia de un tratamiento-control. Hay ensayos clínicos que pueden tener como objetivo principal demostrar la **no-inferioridad** o la **equivalencia** respecto a un tratamiento de referencia, la **interacción con otros fármacos**, etc. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos evalúa la **superioridad** de un nuevo fármaco (o, de manera genérica, la superioridad de una nueva intervención).

Los **objetivos secundarios** pueden ser varios. Con frecuencia consisten en evaluar la tolerancia, la aceptabilidad, la presencia de potenciales marcadores genéticos, etc.

- **Diseño del estudio:** el documento de BPC ICH-E6 es algo parco en esta sección que, por su importancia, vamos a comentar con más detalle.

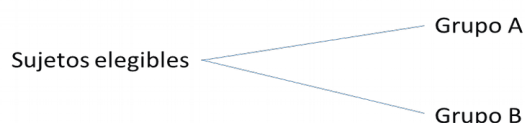
Recomendamos en este punto leer la guía CONSORT (*Consolidated Standards for Reporting Trials*), disponible en el sitio web <http://www.consort-statement.org/>, en particular, el documento *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration Document*. Existe una traducción al español de algunos documentos (ver en: <http://www.consort-statement.org/downloads/translations>), pero no del documento indicado arriba, que es más extenso, trae ejemplos y es mucho más rico en contenidos. Se recomienda consultar el sitio web directamente, pues la guía se revisa periódicamente y ya ha sido modificada, producto de estas revisiones.

En esta sección del protocolo hay que definir aspectos cruciales de su diseño:

- o El diseño más común es el de 2 ramas paralelas, pero hay otros, cómo el de 3 o más ramas, el diseño cruzado (*cross-over*, en inglés), plan factorial, *clusters*, etc.
- o La definición del **resultado principal** (*endpoint* o *outcome*, en inglés) debe ser exhaustiva, esto es, no debe dejar ningún espacio a la ambigüedad o a diferentes interpretaciones que puedan tener los investigadores. No basta decir que el resultado principal es “infarto al miocardio”, sino que debe especificarse quién, cuándo y cómo se efectuará dicho diagnóstico, de manera que tenga validez interna y externa.
- o Tampoco es suficiente declarar que el ensayo será aleatorizado. Es necesario explicar el mecanismo mediante el cual se realizará la asignación aleatoria del tratamiento a los grupos (experimental y control). En especial, se debe describir cómo se garantizará que el código de aleatorización se mantendrá oculto y las situaciones en que será legítimo abrir el código.
- o La descripción de los tratamientos (experimental y control) debe ser detallada: su formulación, vía de administración, posología, condiciones de almacenamiento, rotulado, etc. Si el tratamiento control es un fármaco comercializado, debe utilizarse respetando las condiciones de uso recomendadas por el fabricante (indicaciones, dosis, etc.) Si el control es un placebo se debe describir su contenido (excipientes, solución salina isotónica (“suero fisiológico”), etc.)
- o Si el ensayo será simple ciego, doble ciego, ciego para los evaluadores, u otra modalidad, debe quedar claramente descrito.
- o En lugar de escribir un largo texto para explicar cómo se realizará el seguimiento de los pacientes en el tiempo, es recomendable contar con una tabla de seguimiento mostrando en el eje vertical (columnas) las intervenciones y las respectivas actividades a desarrollarse en cada visita del paciente (ejemplo: examen físico, exámenes de laboratorio, imagenología, biopsia, muestras para ser almacenadas, reporte de eventos adversos, solicitud de consentimiento informado, visitas médicas, exámenes clínicos, entre otros) y en eje horizontal (filas) la periodicidad de seguimiento de las distintas intervenciones realizadas (ejemplo: Día 0, Semana 1, Semana 4, etc.) En la Figura 2 se muestra un ejemplo de este tipo de tablas de seguimiento.

Figura 2. Modelo de seguimiento de los pacientes en un ensayo clínico.

Flujograma y Procedimientos



	Día 0	Día 30		Día 90	Día 120
Consentimiento	x				
Intervención		x			
Medición 1	x	x		x	x
Medición 2	x				x
Medición 3	x			x	x
Medición 4	x				x

Criterios de inclusión para la selección de los pacientes que se incorporarán al estudio: son los criterios que permiten delinear el **perfil del paciente requerido**. En general, son condiciones positivas (el paciente tiene una patología o condición definida, confirmada por los exámenes de laboratorio establecidos, acepta voluntariamente participar, pertenece al rango de edad determinada, etc.).

Criterios de exclusión de pacientes para el estudio: son condiciones negativas que impiden al paciente participar pues aumentan su riesgo (por ejemplo: el paciente no debe tener una alteración de la función hepática o renal, u otra; no debe haber recibido otro producto experimental en el pasado reciente; no debe estar recibiendo medicamentos que tengan interacción con los del estudio, etc.) Deben quedar definidas las acciones a seguir si un paciente interrumpe el tratamiento.

Evaluación de la seguridad: se deben describir los eventos adversos (ver definiciones en ICH-E2A *Clinical Safety Management*) esperados con ambos tratamientos (experimental y control) y cómo serán detectados y manejados (esto implica la organización de un sistema de vigilancia y reporte oportuno de los eventos adversos serios a las instancias correspondientes, indicadas en ICH-E2A).

PROCEDIMIENTO

Consideraciones estadísticas. Se debe describir cómo se pretende analizar los datos, si se planea realizar algún análisis intermedio y, en ese caso, qué medidas de corrección se tomarán respecto al nivel de significación de los tests realizados. Un aspecto frecuentemente olvidado en esta sección es el que se refiere a los datos faltantes: ello deben ser evitado y se deben establecer procedimientos para recuperarlos a tiempo y, en caso de ser irrecuperables, se debe definir cómo serán tratados en el análisis estadístico.

Consideraciones éticas. Una sección especial del protocolo se refiere a los aspectos éticos del ensayo clínico en cuestión. No basta decir que se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes. Se debe elaborar respecto a

todos los elementos pertinentes, por ejemplo, respecto a la necesidad de realizar el ensayo clínico, a la situación de *equipoise* que justifica el objetivo planteado, a la justificación de realizar el ensayo en una población vulnerable (cuando sea el caso), etc. El tema de las consideraciones éticas, es abordado con mayor profundidad en el capítulo 5 “Aspectos éticos de la investigación”.

Redacción del formulario de consentimiento informado según BPC ICH-E6

La redacción del formulario de consentimiento informado para un ensayo clínico es una actividad delicada que debe iniciarse una vez que el protocolo está suficientemente avanzado en sus líneas generales, pues se trata de redactar un documento que explique en palabras no técnicas la necesidad de realizar el ensayo clínico, los potenciales riesgos y beneficios y las actividades y compromisos que este involucra para el paciente, entre otros asuntos.

Centros con experiencia en ensayos clínicos y que han desarrollado **Procedimientos Operativos Estándar (POE)** pueden tener una lista de verificación (*check list*) o una plantilla con los encabezamientos indicando los temas que deben ser abordados. Esto ayuda a no olvidar algún aspecto importante, también permite ocupar frases ya utilizadas y que resultaron adecuadas para comunicar a los voluntarios algunos conceptos difíciles de explicar (por ejemplo, la aleatorización, el ciego, el placebo).

Las BPC establecen que el formulario de consentimiento informado, al igual que la conversación con el voluntario potencial, debe abordar 20 contenidos, lo que dificulta la tarea de redactar un documento simple y fácil de leer. Tal vez lo más difícil sea redactar los *ítems* sobre los posibles riesgos y beneficios que conlleva participar en el estudio.

Las Pautas de CIOMS proponen un listado de 26 contenidos para ser abordados por el consentimiento informado. La mayoría de ellos se superponen con los indicados por BPC ICH-E6, pero CIOMS añade algunos. En el capítulo 5 sobre “Aspectos éticos de la investigación”, se describen en detalle los aspectos considerados en la redacción del consentimiento informado.

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