

## NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

En este capítulo se dará a conocer la definición de evento adverso, la normativa vigente de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) respecto de los eventos adversos en ensayos clínicos, cuáles deben ser notificados y cuál es el flujo de la información, cómo se analiza ésta y qué se concluye.

Aún sujetos totalmente sanos pueden tener un riesgo basal para presentar evento(s) adverso(s) a un medicamento, que pueden terminar en su hospitalización o incluso muerte. Debido a que las condiciones basales del sujeto pueden aumentar el riesgo de sufrir eventos adversos, es importante elegir pacientes en los cuales ello se minimice; esto se realiza mediante los criterios de selección de pacientes para un estudio clínico. Los riesgos eventuales se conocen por los estudios preclínicos y clínicos ya realizados, además de la evidencia científica publicada.

Uno de los objetivos fundamentales de un ensayo clínico es conocer la seguridad del producto. Es por ello que los eventos adversos a medicamentos deben ser notificados, teniendo en cuenta que el ensayo clínico nunca incorporará el número de sujetos necesarios para poder evidenciar todos los posibles eventos no deseados, sobretodo en el caso de reacciones adversas raras, de baja frecuencia. La información que aporta el buen registro de los eventos adversos permitirá establecer una relación riesgo/beneficio, muy importante a la hora de presentar un medicamento para su registro sanitario.

### Definiciones:

**Evento Adverso (EA):** Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga una relación causal conocida con dicho medicamento.

**Evento Adverso Esperado:** Evento descrito en el Manual del Investigador.

**Evento Adverso Inesperado:** Evento adverso cuya naturaleza o severidad no se corresponde con la información referente al producto. Por ejemplo: no se encuentra en el Manual del Investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o en la ficha técnica del producto en caso de un medicamento autorizado.

**Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria):** Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis:

- Resulta en fallecimiento
- Amenaza la vida
- Requiere hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente
- Da como resultado incapacidad/invalidez persistente o importante

- Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

### **Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)**

Antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéutica no puede establecerse, deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase 'respuestas a un producto medicinal' significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.

Con respecto a los productos medicinales que ya están en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre con dosis habitualmente utilizadas para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificar una función fisiológica.

### **Intensidad del Evento o Reacción Adversa:**

- **Leve:** Evento adverso que el sujeto tolera bien, causa mínima molestia y no interfiere con las actividades cotidianas.
- **Moderado:** Evento adverso que es lo suficientemente molesto como para interferir con la ejecución normal de las actividades cotidianas.
- **Intenso:** Evento adverso que no permite realizar las actividades cotidianas.

Los términos grave y severo no son sinónimos, el término severo describe la intensidad de un evento específico, por ejemplo, una cefalea puede ser intensa, aunque no sea grave (seria).

### **Responsabilidades del Investigador: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>**

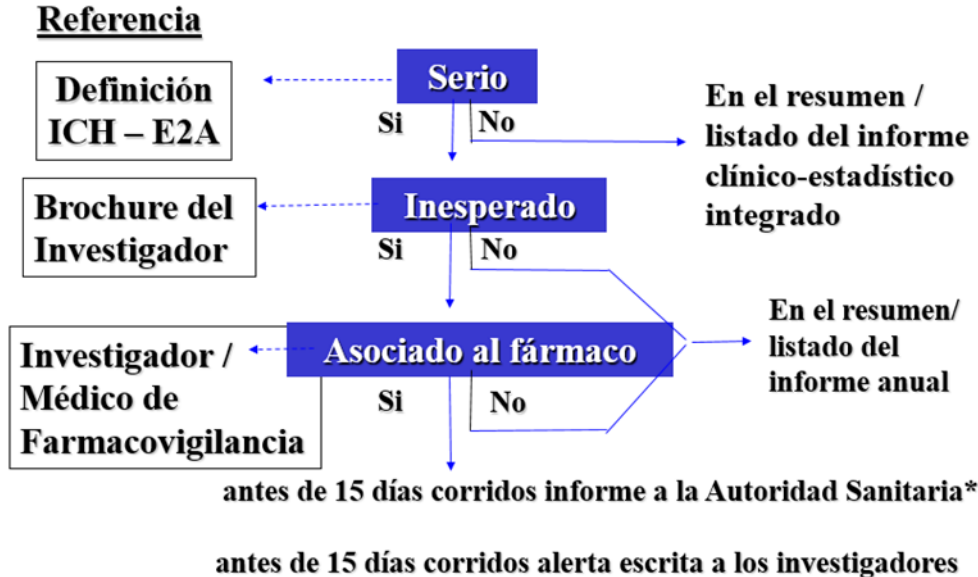
Es responsabilidad del investigador principal notificar de inmediato al patrocinador o, en su defecto, a la CRO y al Comité de Ética, todos los eventos adversos serios (EAS) que se presenten durante el estudio, excepto aquellos EAS que el protocolo u otro documento (por ejemplo: Manual del Investigador) identifica como que no necesitan un reporte inmediato. Los Eventos Adversos Serios Relacionados e Inesperados (EASRI) deben ser notificados por el solicitante (CRO y/o patrocinador) a la autoridad regulatoria local (ISP) de acuerdo a los plazos establecidos en la Resolución N°441/2012. Las notificaciones inmediatas deberán ser seguidos con mayor información por medio de notificaciones escritas detalladas. Las notificaciones inmediatas y de seguimiento deberán identificar a los sujetos por los números de código único

asignados en lugar de los nombres del sujeto, números de identificación personal o direcciones. De esa forma, el Investigador deberá ayudar a cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables relacionados con la notificación de eventos adversos serios, relacionados e inesperados.

La exigencia de BPC, obliga al investigador a notificar en la ficha clínica y en el *Case Report Form* (CRF) **todos** los Eventos Adversos (EA). Cuando el ensayo clínico involucra pacientes con una patología compleja, puede significar una carga de trabajo considerable, pues los pacientes pueden presentar repetidos EA, 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 notificar en el CRF un EA que él 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 EA. El perfil de toxicidad se va delineando progresivamente a medida que se van acumulando las notificaciones de EA de todos los pacientes expuestos en los diferentes ensayos clínicos realizados.

El papel del médico (investigador, coinvestigador o encargado especial para la notificación de EA) es muy importante a la hora de detectar un EA: la lectura previa del Manual del Investigador (*Brochure*) le permitirá interpretar correctamente la probabilidad de que un EA 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 EA ya fue descrito (incluso, a veces, comprendido su mecanismo) en las fases previas de desarrollo del fármaco.

## Reporte de Eventos Adversos en Ensayos Clínicos



\* Si es fatal / riesgo de muerte, entonces el informe debe enviarse a más tardar en 7 días

\*BPC

### Responsabilidad del Patrocinador o CRO

#### Figura. Notificación de eventos adversos en ensayos clínicos.

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 distintos centros. Así, el patrocinador es el encargado de reunir toda la información y redactar un informe periódico (además de poner al día el Manual del Investigador o *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 ocurridos en los pacientes expuestos al producto en investigación. El documento ICH-E2A (*Clinical Safety Management - Definitions and Standards for Expedited Reporting*),

[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf), es la guía imprescindible para que el investigador cumpla esta tarea. 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, sea responsabilidad exclusiva del médico.

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) a través del Subdepartamento de Farmacovigilancia y el Subdepartamento de Registro, establece en la Resolución 441 del 13 de febrero, 2012<sup>1</sup>:

“El Patrocinador o la CRO (cuando el Patrocinador ha delegado en la CRO) debe reportar los Eventos Adversos Serios Relacionados e Inesperados (EASRI), tanto nacionales como internacionales, de la siguiente forma:

1. Los EASRI tanto nacionales como internacionales y los Reportes Periódicos de Seguridad, ocurridos tanto en ensayos clínicos fase I, II y III, deberán ser notificados a la Sección Estudios Clínicos a través de la plataforma de Notificaciones EASRI de GICONA, disponible en la página web del ISP. El formulario a usar es “Formulario de Notificación de Eventos Adversos Serios Relacionados e Inesperados Nacionales”.<sup>2</sup> El seguimiento de las reacciones y eventos adversos serios, relacionados e inesperados, nacionales e internacionales, se enviará al ISP cuando aporte información relevante o cuando la autoridad regulatoria así lo solicite, y para el cierre del estudio.
2. Las Reacciones Adversas al Medicamento Serias e Inesperadas (RAMSI), nacionales, ocurridas con medicamentos que poseen registro sanitario (comparadores y/o concomitantes de ensayos fase I, II y III, y todos los medicamentos de ensayos fase IV), deberán ser notificados al Subdepartamento de Farmacovigilancia, dejando constancia que la reacción adversa ocurrió en el marco de una investigación clínica, y especificando el fármaco sospechoso.
3. Las sospechas de eventos adversos atribuidos a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individual. Siguiendo el orden de la Resolución 441, el investigador tiene la potestad de abrir el ciego en el

<sup>1</sup> [http://www.ispch.cl/anamed/subdeptoregistro/seccion\\_estudios\\_clinicos/marco\\_legal](http://www.ispch.cl/anamed/subdeptoregistro/seccion_estudios_clinicos/marco_legal)

<sup>2</sup> Formulario de notificación de eventos adversos serios relacionados e inesperados (EASRI) nacionales en ensayos clínicos. Disponible en el sitio web <http://www.ispch.cl/anamed/subdeptoregistro/notificacion>

caso que lo estime conveniente (considerando las consecuencias éticas de la no obtención de datos fidedignos para el estudio, luego de haber expuesto al riesgo de la terapia al paciente). De ser el caso, y el investigador debele el ciego con el fin de un adecuado tratamiento que contrarreste el evento adverso, y ya es conocido que la administración era placebo, entonces no hay que notificar. Del mismo modo funciona, si por otro tipo de motivos se llega a conocer que el evento adverso se debió a la administración de placebo: **no** es necesario notificarlo.

4. El plazo máximo de notificación tanto de EASRI como RAMSI es de 15 días corridos a partir del momento en que el Patrocinador o CRO haya tomado conocimiento. Cuando se sospecha que la reacción o evento adverso serio e inesperado haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, se deberá notificar en el plazo máximo de 7 días corridos a partir del momento que el Patrocinador o CRO hayan tomado conocimiento. La información deberá ser completada en los 8 días siguientes.
5. Los eventos adversos serios, relacionados e inesperados internacionales, deberán ser notificados por el Patrocinador o CRO, en un formato resumido, bimestralmente a partir de la fecha de autorización de la importación y uso del producto farmacéutico en investigación para el ensayo clínico. Al menos debe contener la información mínima necesaria para la identificación de los casos, por si se requiriera información adicional. La notificación se realizará en el Formato Resumido de Notificación de Eventos Adversos Serios Relacionados e Inesperados Internacionales, disponible en la página *web* del ISP<sup>3</sup>.
6. Las notificaciones, independientemente de cuál se trate, se comunicarán en idioma español.
7. Las notificaciones periódicas de seguridad (DSUR para medicamentos en investigación u otros), deberán ser enviadas anualmente a través de la plataforma GICONA, a partir de la fecha de autorización de la importación y uso del producto farmacéutico en investigación y al término del ensayo clínico o cuando la autoridad regulatoria así lo solicite. Esta notificación consiste en una lista de los eventos adversos serios, relacionados e inesperados, tanto nacionales como internacionales, ocurridos en ensayos clínicos, agregando una conclusión de parte del Patrocinador sobre el perfil de seguridad del producto farmacéutico en investigación. De esa forma se podrá evaluar y determinar la continuidad de su desarrollo clínico en el país.”

## **CÓMO SE ANALIZA LA INFORMACIÓN SOBRE EVENTOS ADVERSOS.**

### **Evaluación**

---

<sup>3</sup> [http://www.ispch.cl/anamed/\\_estudios\\_clinicos/not\\_easri](http://www.ispch.cl/anamed/_estudios_clinicos/not_easri)

Grupos de farmacólogos clínicos han intentado crear sistemas de evaluación que permitan homogeneizar la manera como los médicos juzgan si un fármaco es responsable o no de un evento adverso observado en un paciente. En una publicación del año 1987<sup>4</sup>, los autores identificaron, en ese entonces, 23 métodos, sin que ninguno cumpliera con criterios para ser considerado ideal.

Sin pretender ser exhaustivos en la materia ni proponer un sistema perfecto (que no existe) presentamos una lista de criterios que aparecen en la mayoría de los algoritmos existentes:

**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 pueden inclinar la balanza hacia una causa diferente al 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 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

---

<sup>4</sup> Rogers AS. Adverse drug events: Identification and attribution. Drug Intell Clin Pharm 1987 Nov; 21(11): 915-20

en estudio si considera que ello es necesario para asegurar la seguridad y bienestar del paciente.

**FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS  
RELACIONADOS E INESPERADOS (EASRI) NACIONALES EN  
ENSAYOS CLÍNICOS**



<b>I. Información del estudio</b>	
N° de Referencia Estudio Clínico:	
N° de Resolución:	
Solicitante:	
Patrocinador:	
Fecha de Resolución:	
Nombre de protocolo:	
N° de protocolo:	
Investigador Principal:	
Nombre del centro: <input type="text"/>	
Fecha del reporte:	
Tipo de reporte: <input type="radio"/> Inicio <input type="radio"/> Seguimiento N°: <input type="text"/>	

<b>II. Descripción del Evento Adverso Serio Relacionado e Inesperado</b>	
Evento adverso serio:	
Fecha de inicio del evento:	
Evento resuelto: <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> O	
Criterio de gravedad:	
<input type="radio"/> Muerte <input type="radio"/> Hospitalización inicial o prolongada <input type="radio"/> Involucre persistencia, discapacidad o invalidez significativa <input type="radio"/> Riesgo vital <input type="radio"/> Anomalía congénita <input type="radio"/> Otra condición médicamente importante	
Descripción detallada del evento:	

<b>III. Información del Sujeto</b>	
Iniciales:	N° de sujeto:
Fecha de Nacimiento:	
Sexo: <input type="radio"/> Femenino <input type="radio"/> Masculino	

<b>IV. Información del Producto en investigación</b>	
Nombre del producto en investigación/comparador (1):	
Dosis: <input type="text"/>	Unidad: <input type="text"/> Vía de administración:
Fecha de inicio de la terapia:	
Fecha de término de la terapia:	
Duración de la terapia : <input type="text"/> día(s) <input type="radio"/> mes(es) <input type="radio"/>	
Indicaciones para el uso:	
¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>	
¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>	
Nombre del producto en investigación/comparador (2):	

Dosis: <input type="text"/>	Unidad: <input type="text"/>	Vía de administración:
Fecha de inicio de la terapia:		
Fecha de término de la terapia:		
Duración de la terapia : <input type="text"/> día(s) <input type="radio"/> mes(es) <input type="radio"/>		
Indicaciones para el uso:		
¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
Nombre del producto en investigación/comparador (3):		
Dosis: <input type="text"/>	Unidad: <input type="text"/>	Vía de administración:
Fecha de inicio de la terapia:		
Fecha de término de la terapia:		
Duración de la terapia : <input type="text"/> día(s) <input type="radio"/> mes(es) <input type="radio"/>		
Indicaciones para el uso:		
¿Disminuyó la reacción después de suspender el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
¿Reapareció el evento al re-administrar el producto en investigación?: SI: <input type="radio"/> No: <input type="radio"/> No Aplica: <input type="radio"/>		
Documento(s) adjunto(s):		
Comentarios:		