

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

Registro de acontecimientos adversos en ensayos clínicos

En 1937 la comercialización de un jarabe de sulfanilamida, que contenía dietilenglicol como excipiente, causó la muerte de más de un centenar de niños en Estados Unidos.¹ A raíz de este grave accidente se publicó en aquel país la primera disposición legal para autorizar el uso de un nuevo medicamento en seres humanos. Desde ese momento, un objetivo constante de la legislación occidental en materia de medicamentos ha consistido en tratar de garantizar la seguridad de los mismos. El concepto de seguridad de los medicamentos, sin embargo, no debe interpretarse como absoluto y estático, sino más bien como relativo y dinámico. Un medicamento se considera seguro para su administración a determinados pacientes cuando la información científica da pruebas de que existe una relación favorable entre los beneficios que de él se obtienen y los riesgos que su administración conlleva. La relación beneficio-riesgo puede variar según el tipo de paciente y las condiciones de uso.

La evaluación del riesgo, que comienza con las pruebas de toxicidad en animales, debe ser un objetivo básico del desarrollo clínico de un medicamento, hasta la autorización de comercialización (fases I, II y III) y aún después de la misma (fase IV o farmacovigilancia).

En consecuencia, en los protocolos de los ensayos clínicos se debe prever el modo de contribuir a la reunión de la información sobre el riesgo de los

medicamentos evaluados. En este sentido se han pronunciado recientemente diversas regulaciones nacionales y europeas, como la Ley de Medicamento,² las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) de la CE³ y el nuevo Real Decreto sobre Ensayos Clínicos,⁴ en las que se establecen una serie de criterios y directrices para todos los participantes [investigador, promotor y Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC)] y cuya descripción sucinta es el propósito de esta contribución. Se describirán por separado los aspectos técnicos, los administrativos y los éticos.

Aspectos técnicos

Acontecimientos adversos y reacciones adversas. Habitualmente el índice de sospecha del médico para identificar nuevas reacciones adversas (RA) es bajo. Esto viene condicionado, en parte, por razones culturales (que poco a poco van superándose) y en parte por las peculiares manifestaciones clínicas de determinadas RA. Por ello, y con la finalidad de evitar que RA importantes puedan pasar desapercibidas, se recomienda registrar todos los acontecimientos adversos que presente el paciente a lo largo del ensayo, sin que el médico-investigador tenga que valorar necesariamente su relación de causalidad con el tratamiento administrado. Se apuesta así por la sensibilidad. Las normas de BPC de la CE,³ así como el Real Decreto sobre Ensayos Clínicos,⁴ hacen suyo este

planteamiento. En la tabla 1 se incluyen las definiciones manejadas por estas normativas.

Detección de acontecimientos adversos. No hay consenso a la hora de señalar cuál es el mejor método de detección de acontecimientos adversos en ensayos clínicos. En la tabla 2 se indican los métodos más importantes y sus características diferenciales. Se pueden dividir en dos grandes grupos, los abiertos o no estructurados y los cerrados o estructurados. Estos últimos, en general, son más sensibles que los primeros. El problema básico a la hora de elegir uno de ellos estriba en que un aumento de la sensibilidad del método (reducción de falsos negativos) ocasiona habitualmente una pérdida de su especificidad (aumento de falsos positivos). La gravedad del acontecimiento adverso condiciona también la sensibilidad del método, de tal modo que, para detectar problemas graves, todos los métodos se pueden considerar prácticamente equivalentes.

Tabla 1. Definiciones de las normas de BPC de la CE (incluidas también en el Real Decreto de Ensayos Clínicos 561/1993, Art.19).

Acontecimiento adverso:

Cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no relacionada con los productos en investigación.

Acontecimiento adverso grave:

Aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma. Además se considerarán siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos.

Acontecimiento adverso inesperado:

Es una experiencia no descrita, en cuanto a naturaleza, gravedad o frecuencia, en el manual del investigador.

Reacción adversa:

Acontecimiento adverso en el que hay una base razonable para sospechar una relación causal con el producto o productos en investigación.

Una desventaja adicional de los métodos estructurados es que no permiten la detección de problemas no previstos. Con frecuencia puede ser una buena estrategia escalar la detección, utilizando sucesivamente en todos los pacientes dos métodos, uno no estructurado (por ejemplo, una pregunta abierta formulada del mismo modo a todos los sujetos; véase el pie de la tabla 2) y otro estructurado (por ejemplo, una lista guía).⁵

Causalidad y gravedad. En los ensayos clínicos controlados los mejores indicadores de la relación de causalidad son las medidas de asociación (riesgo relativo o riesgo atribuible). Sin embargo, cuando el número de acontecimientos adversos es pequeño, o si se trata de acontecimientos adversos graves o inesperados, conviene realizar una evaluación individual de la relación de causalidad, sin esperar a la conclusión del ensayo o a los análisis intermedios previstos.

Para ello es necesario disponer de la siguiente información:

- fecha de inicio del tratamiento;
- fechas de inicio y de finalización del acontecimiento adverso;
- características clínicas del acontecimiento;
- desenlace;
- efecto de la disminución de la dosis o de la retirada del tratamiento;
- efecto de una eventual reexposición;
- posibles causas alternativas (enfermedades subyacentes o intercurrentes, tratamientos concomitantes);
- factores contribuyentes, y
- exploraciones complementarias que vayan en contra o a favor del establecimiento de la relación de causalidad.

Toda esta información debe constar en la hoja de recogida de datos. Conviene que la valoración de la causalidad sea realizada por una persona cualificada, designada por el promotor, con cualquiera de los algoritmos al uso, lo cual deberá quedar adecuadamente reflejado en el protocolo del ensayo.

La evaluación de la gravedad se ajustará a los criterios descritos en las normas de BPC de la CE³ (tabla 1).

Tabla 2. Características de los distintos métodos de detección de acontecimientos adversos en los ensayos clínicos

Método	Especificidad	Sensibilidad	Capacidad de detección			
			Graves	Moderados	Leves	
No estructurados	Comunicación espontánea	++++	+	++++	++	+
	Pregunta abierta ^a	+++	++	++++	+++	++
Estructurados	Cuestionario ^b	++	++++	++++	++++	++++
	Lista guía	++	++++	++++	++++	++++

^a En aras de la sencillez hemos incluido dentro de esta categoría tanto la pregunta general: «¿Ha tenido algún problema desde la última visita?», como la más orientada: «¿Ha tenido algún problema en relación con el medicamento?».

^b Este término se utiliza para definir el cuestionario de síntomas que debe ser rellenado por el propio paciente sin intervención del investigador. Las escalas analógicas visuales se incluyen en esta definición.

Aspectos administrativos

Hacen referencia básicamente a los criterios de notificación de los acontecimientos adversos entre las distintas personas y organismos. El Real Decreto sobre Ensayos Clínicos⁴ (art.19, apartado 2) establece que:

“El investigador está obligado a notificar de forma inmediata al promotor del estudio los acontecimientos adversos graves o inesperados. El promotor notificará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo los acontecimientos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación (*reacciones adversas, por tanto*) que hayan ocurrido tanto en España como en otros países, en el formulario de notificación (*estándar*) en los plazos que se establezcan, sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas. Los acontecimientos adversos graves esperados, los no graves y aquellos que se consideren no relacionados con los tratamientos en estudio serán incluidos de forma tabulada en el informe anual o final del ensayo clínico”.

En el Real Decreto (ni tampoco en las normas de BPC de la CE) no se describen los plazos de notificación. Tampoco se especifica si los acontecimientos adversos registrados en un eventual grupo tratado con placebo deberán comunicarse de forma individualizada antes de la conclusión del ensayo, aunque el sentido común sugiere que,

salvo excepciones, no debería haber obligación para ello. En caso de que el ensayo sea ciego, se aconseja romper la clave del tratamiento que ha recibido el paciente que ha presentado el acontecimiento adverso, de forma que éste pueda ser comunicado rápidamente, y que se mantenga el enmascaramiento para el resto de los pacientes.

Aspectos éticos

Una vez que se han producido reacciones adversas graves e inesperadas a los medicamentos investigados, además de indemnizar al sujeto por el daño causado –aspecto que queda suficientemente explicitado en el Real Decreto⁴ (artículos 13 y 14)–, el investigador y el promotor, y en especial los CEIC, deben revisar los aspectos éticos del ensayo y decidir si se toma o no alguna medida. Estas pueden variar desde la modificación de la información suministrada al paciente hasta suspensión del ensayo, pasando por la modificación del protocolo. En principio, la inclusión de la nueva posible reacción adversa en la información suministrada a los pacientes parece una obligación ética. Así queda recogido, por otra parte, en las normas de BPC de la CE:³ “el investigador está obligado a dar toda la información relevante que se produzca durante la realización del ensayo a los sujetos participantes” (Capítulo I, apartado 1.15).

En conclusión, la detección, registro y comunicación de acontecimientos adversos es una parte esencial de los ensayos clínicos, sobre la que se debe poner especial empeño y cuidado.

Referencias

1. Vallvé C. *Seguridad y medicamentos*. Barcelona:JR Prous, 1987.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. *Boletín Oficial del Estado* 1990; 306: 38228-46 (22 de diciembre).
3. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharm Toxicol* 1990; 67: 361-72.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. *Boletín Oficial del Estado* 1993; 114: 14346-64.
5. De Abajo FJ, Serrano-Castro MA. Problemas prácticos en un ensayo clínico (I). En García-Alonso F, Bakke OM (eds.) *Metodología del ensayo clínico*. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1991: 11-20.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

Comité de redacción: Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-9353-1994

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 1.300 ptas. al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.