

Acciones de los comités de ética ante los eventos adversos serios notificados en investigación clínica farmacológica

María Inés Villalonga *

Resumen

Con los objetivos de determinar el cumplimiento del registro de Eventos Adversos Serios (EAS) y para evaluar las acciones desplegadas por los Comités de Ética de Investigación (CIEIS) ante los mismos, analizamos los reportes obtenidos entre 2004 y 2011 en la provincia de Córdoba, Argentina. Evidenciamos que: 1) el registro de EAS se incrementó en los últimos tres años del período analizado; 2) la mayor parte de los EAS fueron informados por los CIEIS con prolongada trayectoria en el desempeño de la función y elevado número de ensayos clínicos a su cargo; 3) los CIEIS analizados no indicaron la suspensión –preventiva o correctiva- aun cuando los EAS se imputaron a la droga del ensayo. Consideramos que la excelencia en el desempeño de los CIEIS estaría mediada por las exigencias de los criterios de acreditación, la capacitación continuada de sus miembros y posiblemente facilitada con la profesionalización de la tarea.

Palabras clave: Eventos adversos serios, registro, Comités de Ética de la Investigación, acciones frente a EAS.

Sumário

Com o objetivo de determinar o cumprimento com o registro de Eventos Adversos Graves (EAS) e avaliar as ações desenvolvidas pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CIEIS) frente a eles, analisamos os relatórios obtidos entre 2004 e 2011 na província de Córdoba, Argentina. Os resultados indicam que: 1) o registro de EAS aumentou nos últimos três anos do período de estudo, 2) a maior parte do EAS foram relatados por CIEIS com longa carreira no desempenho da função e grande número de ensaios clínicos a seu cargo, 3) os CIEIS analisados não indicaram a suspensão preventiva ou corretiva, mesmo quando os EAS foram atribuídos para testes de drogas. Acreditamos que a excelência no desempenho de CIEIS estaria mediada pelas exigências dos critérios de acreditação, a formação contínua dos seus membros e, possivelmente, facilitada com a profissionalização da tarefa..

Palavras-chave: eventos adversos graves, inscrição, Comitês de Ética em Pesquisa, ações contra a eventos adversos graves.

Summary

With the objective of determining compliance with the registration of Serious Adverse Events (EAS) and to evaluate the actions undertaken by the Research Ethics Committees (CIEIS) before them, we analyze reports collected between 2004 and 2011 in the province of Cordoba, Argentina. Findings indicate that: 1) the registration of EAS increased in the last three years of the study period, 2) most of EAS were reported by CIEIS with long career in the performance of the function and large number of clinical trials on their charge, 3) CIEIS analyzed did not indicate the suspension -preventive or corrective- even if EAS were allocated to drug testing. We believe that excellence in the performance of CIEIS would be mediated by the requirements of the accreditation criteria, the continuous training of its members and possibly provided with the professionalization of the task.

Keywords: serious adverse events, registration, Ethics Committees Research, actions against serious adverse events

* Médica Nefróloga. Mgter Bioética. Miembro del Consejo de Evaluación Ética de las Investigaciones en Salud (CoEIS) – SERFIS del Ministerio de Salud y Coordinadora del Área de Bioética del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba – Argentina. Mail: vmines@gmail.com

Introducción

A instancias del Área de Bioética del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba, Argentina, desde el año 2002 el estado provincial ha regulado la actividad de investigación con seres humanos en su jurisdicción. La experiencia acumulada desde aquella primera resolución ministerial que creó el Consejo Provincial de Ética de la Investigación en Salud (CoPEIS) y promovió la formación y acreditación de los Comités Institucionales de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS), fortaleció la convicción de la importancia de la actividad de la investigación clínica como de la responsabilidad que les compete a todos sus actores. En consecuencia a finales de 2009 se promulgó la Ley Provincial N° 9694 que regula la investigación en salud en Córdoba (Argentina) a través del Sistema de Evaluación, Registro y Fiscalización de las Investigaciones en Salud (SERFIS).

Ya en las primeras regulaciones provinciales la notificación, evaluación y registro de los Eventos Adversos Serios (EAS) locales ocurridos en el transcurso de los ensayos clínicos es una tarea asignada a los CIEIS. Las normas también les otorgan la facultad de decidir suspender o continuar -con o sin recomendaciones- la investigación en la cual se produjo el EAS.

Por tanto con el objetivo de analizar el funcionamiento de los comités en relación: 1) al cumplimiento de registro de EAS y 2) a las medidas implementadas ante los mismos, el SERFIS decidió llevar adelante este estudio.

Método

Se diseñó un estudio descriptivo sobre EAS en ensayos clínicos, notificados por los investigadores a Comités de Ética y por éstos al sistema de Registro provincial, desde enero de 2004 hasta abril de 2011. Los EAS obtenidos de fichas prediseñadas, se registraron en base de datos para su procesamiento y análisis. Los programas informáticos utilizados fueron MS Excel y SPSS/PC.

Resultados

En el período enero 2004 – abril 2011 se registraron 529 fichas (Tabla 1) con un total de 1246 EAS correspondientes a 185 Ensayos Clínicos (EC)

Tabla 1: Número de investigaciones registradas y EAS reportados por año

Año	No. RePIS	No. EAS
2004	119	0
2005	196	0
2006	249	3
2007	328	4
2008	256	89
2009	207	138
2010	292	217
2011	100	78

Los 185 EC que reportaron EAS fueron en su mayoría (n: 162) de Fase III y el 58.37% de todos los EC estaban diseñados contra placebo. (Tabla 2). No se observó relación estadísticamente significativa entre el uso de placebo y el reporte de EAS.

Tabla 2: Fase de los EC reportados con EAS y uso de placebo

Fase	Placebo		Sin datos	Total
	SI	NO		
I-II			1	1
II	2		3	5
II-b	1			1
II-III	1		1	2
III	91	10	43	144
III a			1	1
III b	4		13	17
IV	6	3	2	11
SD	3			3
Total	108	13	64	185

Dieciocho de los 27 CIEIS habilitados informaron EAS y 4 de ellos notificaron el 65% de los mismos (Tabla 3)

Tabla 3: EAS reportadas por CIEIS en el período de análisis	
CIEIS	No. EAS reportadas
A	71
B	142
C	49
D	5
E	14
F	55
G	72
H	91
I	1
J	15
K	16
L	1
M	30
N	11
O	292
P	112
Q	243
R	26

Los EAS registrados pertenecían a diferentes especialidades siendo su porcentajes de frecuencia: cardiología 37%, nefrología 14%, infectología 13%, endocrinología 12% reumatología 11%, clínica médica 6%, oncología 2% y otras 5%.

En relación con las características de los EAS registrados 1044 (84%) incluyeron “hospitalización”, constituyendo el reporte más frecuente. EAS “Muerte” alcanzó el 11% (n:139) del total (Tabla 4)

Tabla 4: Frecuencia absoluta y relativa de los tipos de EAS registrados

Tipo de EAS	Frecuencia absoluta	Frecuencia Relativa (%)
Muerte	139	11
Hospitalización	1044	84
Incapacidad	9	0.7
Intervención preventiva	17	1.35
Otros	37	2.95

De las 139 muertes reportadas 3 ocurrieron en domicilio, 80 al momento de hospitalizarse y 56 durante la hospitalización. Trece fallecimientos (9.36%) se informaron en relación probable con la droga del EC y los restantes 126 (90.64%) se registraron como no relacionados a la droga en estudio. No se observó asociación estadísticamente significativa entre EAS muerte y EC con placebo.

Los EAS reportados no se asociaron al medicamento en estudio en 1070 ocasiones (86%), la asociación se consideró probable para 157 (13%) y se relacionaron definitivamente a la droga del ensayo en 19 eventos (1.5%), de los cuales ninguno fue mortal. Catorce EAS relacionados en forma definitiva a la droga de investigación correspondían a 1 solo ensayo, 2 a 1 ensayo y los 3 restantes a 1 ensayo por cada uno. Así, de 185 EC 5 (2.70%) se informaron con EAS asociados en forma definitiva a la medicación en estudio. Estos reportes fueron presentados por 4 CIEIS.

De los EAS con asociación definitiva al producto del ensayo los CIEIS informaron que se suspendió 1 EC que reportó 1 EAS y que se continuó sin cambios en los 4 EC restantes. Además se reportaron suspendidos 7 EC con EAS de asociación probable y 13 EC con EAS no asociados. En total se suspendieron 21 (11.35%) de 185 EC con informes de EAS.

Discusión

Los requisitos y funciones de los CIEIS están claramente enunciados en la Ley 9694, que también dispone acerca de las condiciones para fiscalizar

el cumplimiento de la normativa. La evaluación de la eficacia de los comités excede la de cumplir con las cuestiones administrativas y no ha recibido gran atención acerca de los criterios para realizarla (Coleman y Bouësseau, 2008). La función de proteger a los sujetos de investigación incluye sin duda a la eficacia en la evaluación de EAS y a las decisiones que tome el comité ante su ocurrencia.

La regulación de la investigación en salud de Córdoba –Argentina– adhiere al concepto de la agencia Food and Drug Administration (FDA) que define como Evento Adverso a todo incidente inesperado en un paciente o sujeto de investigación clínica que causa daño o lesión, que no está asociado a la condición o enfermedad preexistente del paciente y que puede o no tener una relación causal con el fármaco del ensayo clínico.

Siguiendo a la FDA se clasifica de Evento Adverso Serio (EAS) si el resultado es:

- Muerte.
- Amenaza a la vida: lo que incluye cualquier evento adverso en el que el paciente estuvo en riesgo real de muerte al momento que se presenta el evento y ocasione hospitalización o prolongación de la misma.
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento o aborto
- Invalidez/ discapacidad persistente o transitoria
- La necesidad de realizar cualquier tipo de intervención para prevenir algunos de los daños mencionados.

El procedimiento operativo establecido en Córdoba indica que en ocasión de ocurrir un EAS el investigador debe notificarlo al CIEIS, quien lo analiza y posteriormente lo registra en el Registro Provincial (RePIS) en el formulario correspondiente y de acuerdo a los plazos estipulados por las normas vigentes. El registro de EAS se previó desde el inicio de las regulaciones en la provincia, sin embargo encontramos que recién en el año 2006 se obtiene el primer registro informado y que debieron transcurrir todavía dos años más para notar un incremento en el número de reportes de EAS. En este sentido, y en concordancia

con el trabajo de Burris y Moss (Burris y Moss, 2006) –quienes tras entrevistar a cuarenta investigadores principales determinaron que la mayoría de ellos compartían los objetivos de la normativa ética– suponemos que el incremento en el número anual de registros puede deberse a que las sucesivas comisiones provinciales, los CIEIS y los investigadores lograron construir un ámbito de encuentro y entendimiento sobre el alcance y justificación de las normas que regulan la investigación clínica en la provincia. El mismo trabajo de Burris Y Moss señala que muchos de esos investigadores dudaban de que los reglamentos tal como son aplicados, fueran eficientes para promover los objetivos de la norma.

Observando la frecuencia de distribución de los EAS reportados por CIEIS, apreciamos que los 4 que cuentan con mayor trayectoria en años de trabajo y mayor cantidad de EC registrados, son los que informaron el 65% de las EAS a lo largo del periodo analizado. Esperamos que los esfuerzos realizados para elevar la conciencia ética en lo referente a investigación con humanos, resulte exitoso en el tiempo.

¿La ocurrencia de EAS puede relacionarse con el diseño del estudio? Para responder a esta pregunta Papanikolaou y col. (Papanikolaou, Christidi y Ioannidis, 2006) compararon la diferencia de riesgo relativo y de riesgo absoluto para lesiones específicas en estudios randomizados y no randomizados. Determinaron que usualmente los ensayos randomizados estiman mayor riesgo absoluto de daño que los estudios no aleatorios, pero que no hubo diferencias entre ambos diseños en la apreciación de riesgo relativo. En nuestro estudio un alto número de los EC reportados con EAS pertenecían a Fase III, y si bien más de la mitad de ellos estaban diseñados contra placebo, determinamos que este tipo de diseño no tuvo un impacto significativo en el reporte de EAS Muerte. Sin embargo, esta observación no merma la preocupación ante el elevado número de diseños contra placebo de Fase III. Consideramos que éstos deberían ser examinados con rigurosidad para justificar su pertinencia y asegurar el bienestar del probando, en vista que imponen a una de las ramas del ensayo la negación a un tratamiento probado, anteponiendo los requerimientos metodológicos del ensayo a lo que merece el paciente.

Respecto a la especialidad del EC, si bien conocíamos a priori el dato que los EC de cardiología eran más numerosos -y en consecuencia había más chance de EAS con ellos-, especulábamos que la morbilidad de los probandos en especialidades tales como oncología, podían ocasionar una incidencia de EAS más elevada de la que se registró para ésta (2%) en comparación con reumatología o nefrología (11% y 14% respectivamente) que tienen menor cantidad de EC en desarrollo. Con los datos así presentados puede caerse en la falacia de pensar que es más riesgoso participar de EC de nefrología que de oncología. Probablemente la explicación de este fenómeno radique en el procedimiento operativo de reporte de EAS. De acuerdo con la sistemática de trabajo de la provincia el investigador del EC es quien detecta el cambio en el estado de salud basal del probando, luego lo interpreta y, si lo define como EAS, es el responsable de informarlo al CIEIS, previa adjudicación de la probable relación del EAS con la droga en estudio. Este paso operativo inicial (detección-interpretación-información de EAS) nos orienta a pensar que la primera situación a verificar es la exactitud por parte del investigador en la interpretación del hecho como evento adverso, de su calificación de serio y del grado de asociación de éste con la droga de investigación, para disminuir el riesgo de sobre-estimaciones o sub-estimaciones de los mismos. En nuestra base de datos del periodo analizado solamente 1.5% de los EAS asociados definitivamente a la droga del ensayo correspondieron a 2.70% de los EC que reportaron EAS y fueron presentados por 4 CIEIS.

El seguimiento de la evolución de los sujetos de investigación durante los EC por los CIEIS es de gran utilidad para detectar los EAS y cumplir con el rol fundamental de los comités: la protección de los ciudadanos participantes. Como bien lo señalan Liauw y O'Day (Liauw y O'Day, 2003) de nada sirve que la adherencia a las normas resulte sólo en una sobrecarga administrativa para los CIEIS porque eso no necesariamente contribuye a proteger a los probandos. Estos autores proponen que el sistema de notificación de EAS se realice de modo tal que permita un mejor uso de los datos ya que esto podría beneficiar a los comités.

Los CIEIS tienen como mayores problemas: los conflictos de interés, la escasez de recursos y el volumen y la complejidad de los EC (Emanuel, Wood, Fleischman et al, 2004), de modo que no todos gozan de las condiciones suficientes para realizar la tarea de seguimiento del desarrollo de los EC constantemente. Entre las condiciones limitantes también podemos mencionar el hecho que en el ámbito privado los comités están integrados por miembros con dedicación parcial que perciben escaso pago o incluso, sin retribución económica alguna.

En el sector público, de las horas de trabajo habitual de los agentes estatales (promedio de 35 horas semanales) se les autoriza destinar hasta 4 horas/semana para toda actividad relacionada con el CIEIS a los miembros coordinador y secretario de CIEIS de hospitales provinciales, en tanto el resto de los integrantes sólo cuenta con 2 horas/semana consignadas para las reuniones del comité. De este modo como el trabajo se realiza durante la jornada habitual, los miembros de los CIEIS públicos no reciben ningún pago adicional por la tarea desarrollada. El grupo de Emanuel (Emanuel, Wood, Fleischman et al, 2004: 282) sostiene que "el apoyo financiero adicional para las funciones de la IRB (comité), un sistema estandarizado para la recolección y difusión de datos sobre los eventos adversos y la evaluación del desempeño de la IRB" (comité), entre otros, mejorarían la eficacia de los CIEIS.

Ante la ocurrencia de EAS, los CIEIS de la provincia tienen la potestad de aplicar tres acciones: a) suspender el EC; b) realizar recomendaciones y continuar el EC; c) continuar el EC sin cambios. En nuestra experiencia se reportaron suspendidos 21 (11.35%) de 185 EC con informes de EAS, de ellos sólo un EC se reportó con un EAS asociado al producto y un amplio número (n=13) de los EC suspendidos con EAS se registraron como no asociados a la droga en estudio. Cabe recalcar que la suspensión fue informada por los CIEIS actuantes pero en ningún caso ésta fue indicada por ellos.

No necesariamente la sola ocurrencia del EAS local debe dirigir las acciones de los CIEIS. La prevención de daño está en relación a la información acerca del curso y desarrollo de una investigación

en todos los centros donde ésta se realiza y que debe ser brindada por el sponsor del EC. En este punto nos preguntamos si los CIEIS locales efectivamente evalúan los reportes de EAS de otros centros de investigaciones nacionales y/o internacionales, y si lo hacen qué criterios utilizan y cómo repercute en sus decisiones sobre el EC. Es importante recordar que la responsabilidad de los CIEIS incluye la evaluación de riesgos para los participantes basado en la aparición de EAS durante el desarrollo del estudio y “que sus miembros se encuentran en gran riesgo de ser acusados en los juicios de indemnización por daños resultantes de la experimentación con seres humanos que salieron mal”– como lo señala en su página web una organización de investigación clínica alemana (Kantar Health Germany, 2012)

La capacidad de reacción autónoma de los CIEIS ante los EAS puede estar condicionada por las posibles limitaciones con la que se enfrentan los comités a la hora de decidir sobre la continuidad de un EC. En este escenario tanto la solvencia de conocimientos médicos, metodológicos, estadísticos, farmacológicos, bioéticos, como la independencia –ausencia de presión externa/interna o incluso coerción- para la toma de decisiones, son claves para que los CIEIS ejerzan las facultades que les han sido asignadas legalmente.

Limitaciones del presente estudio

Los datos se obtuvieron de fichas en soporte papel que los CIEIS recibieron de los investigadores, con lo cual puede existir un sesgo en la interpretación del fenómeno como EA y aún en su clasificación de Serio. No disponemos del dato acerca de la cantidad de sujetos que se incorporaron en los EC que se realizaron en el período de análisis por lo cual no podemos establecer otras relaciones de la ocurrencia de EAS.

Conclusiones

1. El registro de EAS se incrementó en los últimos tres años del período analizado. Sin embargo la adherencia a la norma no garantiza la ausencia de sesgo en el reporte ni un óptimo desempeño evaluativo del CIEIS.

2. La mayor parte de los EAS fueron reportado por los pocos CIEIS que tienen prolongada trayectoria en el desempeño de la función y elevado número de EC a su cargo. La experiencia y el volumen de EC acumulados por cada uno de ellos, pueden explicar esta observación.
3. Los CIEIS que participaron en este análisis demostraron que no efectuaron medidas de suspensión -preventivas o correctivas- aún cuando los EAS se imputaron a la droga del ensayo. Este hallazgo nos induce a rediseñar la planilla de registro a fin de generar un espacio para que los CIEIS justifiquen las acciones tomadas.

Reflexiones finales

Tomando en cuenta que salvaguardar la seguridad de los sujetos de investigación es el objetivo fundamental de los CIEIS, la evaluación de los EAS y las acciones que de ello deriven son reflejo de la responsabilidad con la que los comités ejercen sus funciones. El cumplir con el registro no alcanza para valorar el desempeño de un CIEIS. Sería conveniente establecer normas y procedimientos que no sólo faciliten el reporte sino también la intervención de los CIEIS en el seguimiento y control de los EAS para la toma de decisiones.

Consideramos que las estrategias para lograr CIEIS de excelencia se apoyan en dos ejes: por un lado en los criterios de acreditación aplicados sobre los requisitos del perfil de los miembros que lo componen y por otro en la capacitación continua. Por lo tanto los entes estatales encargados de autorizar y supervisar a los CIEIS, deberían articular sus exigencias y controles con el cumplimiento de los requisitos de perfil y de formación permanente. En este sentido, entendemos que el Estado debe promover, facilitar y proveer los arreglos necesarios a fin de garantizar la posibilidad de lograr los criterios de excelencia mencionados.

En la ley provincial y en sus disposiciones regulatorias están claramente previstos los requisitos para la acreditación de CIEIS. En el cotidiano observamos que las dificultades para conformar un CIEIS se refieren a la falta de especialistas en

determinadas áreas del conocimiento y a que la calificación de experticia resulta incierta al no contar con antecedentes de capacitación formal por la escasa oferta educativa de post grado en estos rubros (metodología, diseño, biometría, ética de la investigación). Con esta realidad y tomando en cuenta la responsabilidad inherente a la función de los CIEIS en lo que hace al resguardo del bienestar de los sujetos de investigación, deberíamos reflexionar acerca de la pertinencia de "profesionalizar" la tarea de los CIEIS reconociendo la necesidad de la dedicación exclusiva y de que sus miembros perciban una remuneración apropiada a las funciones que desempeñan, sin que esto propicie la generación de conflictos de interés.

Por otra parte, la capacitación individual y continuada de los miembros de CIEIS se potencia en la reflexión crítica de la praxis, en el intercambio conceptual y de experiencias con otros miembros de CIEIS, actuando en un plano simétrico, respetuoso y democrático. Atendiendo a esta idea educativa, en el año 2011 se convocó a los CIEIS acreditados a participar en un trabajo en red, coordinado desde el nivel central (SERFIS) y con la modalidad de encuentros mensuales, para discutir temas de agenda consensuados previamente. Se organizaron siete reuniones a las cuales asistieron miembros de los CIEIS de toda la provincia y que vieron reflejados su trabajo en las disposiciones que posteriormente se realizaron sobre las exigencias de las condiciones del seguro de las investigaciones.

El espacio de la Red puede ser el mejor lugar para que los CIEIS construyan estrategias sustentables de notificación y de intervención durante el seguimiento y control de los EAS, en orden de poder tomar decisiones razonables, objetivas, independientes y responsables ante las mismas.

Apostamos a que la Red de CIEIS de la Provincia de Córdoba se constituya en el espacio que aliente y facilite la capacitación permanente de los miembros de CIEIS, que promueva el diálogo, la consulta y la reflexión entre los integrantes de comités para que la tarea que les compete tenga el respaldo que necesitan y que logren ejercer las acciones para las cuales tienen potestad.

Un resumen de esta investigación fue presentado con formato poster en las XI Jornadas de Farmacovigilancia, Bilbao, España, 30 de setiembre de 2011, en colaboración con Roitter,C; Navarro,V; Olmos,C y Acuña,A.

Fecha de envío: 02 de Febrero de 2012

Aceptado: 19 de Mayo de 2012

Bibliografía

- BURRIS S, MOSS K. 2006. U.S. health researcher review their Ethics Review Boards: a qualitative study. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics: An International Journal*. University of California Press. Vol 1, No 2, 39-58.
- COLEMAN CH, BOUËSSEAU MC. 2008. The neglected role of outcomes assessment in research ethics review. *BMC Medical Ethics* 2008, 9:6. Recuperado el 01 de febrero de 2012. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1472-6939/9/6>.
- EMANUEL EJ, WOOD A, FLEISCHMAN A, BOWEN A, GETZ KA, GRADY C, LEVINE C, HAMMERSCHMIDT DE, FADEN R, ECKENWILER L, MUSE CT, SUGARMAN J. 2004. Oversight of human participants research: identifying problems to evaluate reform proposals. *Ann Intern Med*. Vol 141, No 4, 282-91.
- FDA - Food And Drug Administration. 2012. How to Report a Serious Adverse Event. Recuperado el 01 de febrero de 2012. Disponible en <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm053087.htm>.
- KANTAR HEALTH. 2012. INTrial®: The approved data capture and management tool for clinical trials. Recuperado el 01 de febrero de 2012. Disponible en <http://www.intrial-edc.net>.
- LIAUW WS, O'DAY R. 2003. Adverse event reporting in clinical trials: room for improvement. *Medical Journal of Australia*, Vol 179, No 8, 426-428.
- PAPANIKOLAOU PN, CHRISTIDI GD, IOANNIDIS JPA. 2006. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *Canadian Medical Association Journal*, Vol 174, No 5, 635-641.