

Ensayos clínicos y el reporte de eventos adversos durante su ejecución: una revisión narrativa

Clinical trials and reporting of adverse events during their execution: a narrative review

Wendy Beatriz Villalta Quintanilla¹, Enrique José Aragón², Luis Alfredo Ayala²

¹Centro Nacional de Tecnovigilancia

²Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Revisión narrativa

Recibido:

21 de febrero de 2023

Aceptado:

30 de junio de 2023

Publicado:

15 de agosto de 2023

Resumen

Antecedente: El desarrollo de nuevos fármacos o dispositivos están sujetos a evaluación continua para respaldar su seguridad y eficacia, y ser empleados en seres humanos a través de ensayos clínicos, los cuales deben cumplir con las buenas prácticas clínicas con el fin de reducir la ocurrencia de los eventos adversos durante la ejecución de los ensayos clínicos, registrarlos y reportarlos adecuadamente.

Objetivo: Establecer la diferencia entre eventos adversos durante un ensayo clínico y los sucedidos durante la comercialización de un producto, así como determinar el registro y notificación de los eventos adversos, el impacto en los resultados y los sesgos al notificar.

Método: Como metodología para la revisión se realizó una búsqueda de artículos y literatura de carácter científico en PubMed, Cochrane, Google Scholar y Preprints, en el que el tema central sean los eventos adversos durante la ejecución de los ensayos clínicos, sin enfocarse a una patología o intervención en estudio de forma específica.

Discusión: Las partes involucradas, como patrocinadores, entidades reguladoras y comités de ética, establecen una serie de normas o instrucciones para la notificación de eventos adversos cuyo cumplimiento se ve afectado por deficiencias en el reporte, el riesgo de los posibles sesgos y los métodos para verificar el cumplimiento. **Conclusiones:** El registro y notificación de eventos

adversos durante la ejecución de los ensayos es de suma importancia, ya que con dicha información se elaboran los perfiles de seguridad tanto de los medicamentos como de los dispositivos médicos en investigación.

Palabras clave: evento adverso, ensayos clínicos, reporte, sesgo

Abstract

Background: The development of new drugs or devices, are subject to continuous evaluation, to support safety and efficacy for use in humans, through clinical trials which must comply with good clinical practices, in order to reduce the occurrence of adverse events during the execution of clinical trials. **Objective:** The objective of the review is to establish the difference between adverse events during a clinical trial and those that occur during the commercialization of a product, as well as to determine the registration and notification of adverse events, the impact on the results and the biases when reporting.

Method: As a methodology for the review, a search of articles and scientific literature was carried out in PubMed, Cochrane, Google Scholar and Preprints, in which the focus topic is adverse events during the execution of clinical trials, without focusing on a specific pathology or intervention under study. **Discussion:** The parties involved, as sponsors, regulatory entities and ethics committees, establish standards or instructions for the notification of adverse events, which accomplishment it's

*affected by deficiencies in the report, the risk of possible biases and the compliance verification methods. **Conclusions:** The record and notification of adverse events during the execution of the trials is of utmost importance, since with this information the safety profiles of both, drugs and the medical devices under investigation, are elaborated.*

Key words: *adverse events, clinical trials, reporting, bias.*

Introducción

Los ensayos clínicos constituyen una herramienta para la evaluación experimental de diferentes tecnologías sanitarias que, según la naturaleza del producto en investigación, permiten recoger datos sobre sus efectos farmacodinámicos, su eficacia, desempeño clínico, entre otros (Organización Panamericana de la Salud, 2022) (Araujo Ruiz, Arencibia, & Gutiérrez Calzado, 2002). La demostración de eficacia y seguridad de estos productos, ya sea para aprobar su comercialización o una nueva indicación de uso, solo puede realizarse a través de estudios clínicos, siendo sus resultados los determinantes para la autorización y posterior comercialización (Organización Panamericana de la Salud, 2005). Para ello, durante el diseño y puesta en marcha del estudio, deberá de seguirse una serie de normas, directrices y lineamientos que se rigen sobre la aplicación de prácticas adecuadas o Buenas Prácticas Clínicas (BPC), establecidas para garantizar los derechos y bienestar de las personas que participan en la investigación clínica por encima de cualquier otro interés científico, reduciendo los riesgos potenciales a la vez que se asegura la calidad de los datos obtenidos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2022).

A pesar de todo el esfuerzo que se hace para cumplir con todos estos aspectos ético normativos y el cuidado puesto en la selección del perfil de sujetos más adecuado y representativo a reclutar, no es posible afirmar que el desarrollo de ensayos clínicos esté exento de la ocurrencia de Eventos Adversos (EA), manifestados como

efectos perjudiciales o indeseables, no intencionales, que pueden observarse luego de la administración de un producto durante la ejecución de la investigación (Comisión Nacional de Arbitraje Médico, OPS/OMS, 2015), y que no necesariamente tendrán una relación causal con este.

El reporte de eventos y Reacciones Adversas (RA) que se generan de la administración o uso de los medicamentos y dispositivos médicos en su etapa de post comercialización, son recopilados y analizados por los fabricantes y las entidades competentes en materia de farmacovigilancia y tecnovigilancia, con el fin de garantizar que los productos médicos continúen cumpliendo con los requisitos de calidad, seguridad, eficacia o rendimiento (bajo los cuales se les autorizó su comercialización inicialmente) a lo largo de su ciclo de vida (World Health Organization, 2022). Por otra parte, en los ensayos clínicos se debe realizar un adecuado registro de los eventos adversos con el fin de establecer su perfil de seguridad, lo cual es aplicable para las diferentes fases de estos estudios.

Es necesario contar con la información tanto clínica como no clínica sobre los peligros asociados a un producto en investigación, siendo los ensayos clínicos los que permiten generar la evidencia que respalde el uso del producto, siempre y cuando los beneficios justifiquen los riesgos (Ebile, Ateudjieu, Yakum, Djuidje, & Watcho, 2015), por lo que es necesario que toda la información del ensayo sea registrada, gestionada y almacenada de forma que se permita su preciso reporte, interpretación y verificación (European Medicines Agency, 2018). Los objetivos de esta revisión narrativa han sido establecer la diferencia de los eventos adversos ocurridos durante la ejecución de un ensayo clínico y aquellos sucedidos en el uso de los productos comercialmente disponibles; así como, determinar la finalidad del registro y notificación de los eventos adversos que se desarrollan durante la ejecución de un ensayo clínico y su impacto en los resultados del mismo, considerando los sesgos que pudiese afectar su reporte.

Metodología

Se han revisado artículos y literatura de carácter científico disponible en los motores de búsqueda tales como: PubMed, Cochrane, Google Scholar y Preprints en los cuales se trate el tema de los reportes de eventos adversos en la ejecución de ensayos clínicos. La búsqueda se realizó haciendo uso de las palabras clave: "ensayos clínicos", "reporte de eventos adversos", y "métodos de análisis de eventos adversos". Asimismo, se han incluido reglamentos, lineamientos, regulaciones y libros en general publicados por entidades reguladoras, así como instituciones de referencia en la materia. La selección de los documentos citados se realizó por los tres investigadores, a través de la lectura completa, determinando así la utilidad para el cumplimiento de los objetivos propuestos.

Discusión

Los ensayos clínicos tienen un impacto positivo en la salud pública ya que son herramientas que permiten demostrar seguridad, eficacia y desempeño de nuevas tecnologías sanitarias destinadas a seres humanos, así como para que, aquellos productos que ya cuentan con autorización de comercialización, puedan demostrar que pueden ser utilizados en nuevas patologías o con nuevas indicaciones de uso (Plummer, 2022). Las fases del desarrollo del producto se pueden clasificar de acuerdo a la etapa de ejecución en estudios preclínicos y estudios clínicos, cada una de las etapas tiene sus propias características particulares, como lo son la población en estudio, animales o seres humanos, número de sujetos, así como pacientes sanos o pacientes con la enfermedad en estudio (Umscheid, Margolis, & Grossman, 2011). Para productos farmacéuticos se establecen cuatro fases de investigación (I-IV), según el objeto de estudio, es decir, si se desea conocer la farmacocinética, dosis, régimen posológico, entre otros (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), 2007).

Por otra parte, cuando los dispositivos médicos ofrecen innovaciones para abordar los desafíos de la atención médica, también deben cumplir con los respaldos para evaluar la seguridad, desempeño clínico y eficacia (IMDRF, 2019) del producto propuesto, en

comparación con las prácticas ya establecidas. Los ensayos clínicos en el campo de los dispositivos médicos aplican generalmente para aquellos de clases de riesgo altas, dependiendo de los requisitos regulatorios que cada entidad competente establezca; sin embargo, dada la naturaleza de los productos, presenta ciertos cambios respecto a los estudios aplicables a medicamentos (Niimi, 2017), ya que estos se dividen en etapas y clasificadas en tres, conocidas como etapa piloto, pivotal y post-mercado (International Standard Organization, 2020) (Diagram Research, 2022).

Sin discriminar entre las diferencias en los ensayos clínicos para productos farmacéuticos o dispositivos médicos, diferentes entidades a nivel global, tales como la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), la Organización Mundial para la Salud (OMS), entre otros, desarrollan documentos que, si bien no son de cumplimiento obligatorio, ofrecen recomendaciones sobre los estándares de calidad éticos y científicos para el diseño, ejecución, registro y notificación de ensayos que involucren la participación de humanos; además de ser la base para los requisitos regulatorios que cada entidad competente establece para la ejecución de un ensayo clínico, los cuales también apuntan hacia la armonización entre jurisdicciones. El cumplimiento de dichos estándares garantiza que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes están siendo protegidos de acuerdo a la Declaración de Helsinki, así como la integridad y credibilidad de la información del ensayo clínico. En estos documentos se indica, a investigadores y patrocinadores, que deben reportar a los Comités de Ética en la Investigación (CEI) y las Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN), respectivamente, la ocurrencia de todos los eventos adversos que resulten de los ensayos clínicos (Ebile, Ateudjieu, Yakum, Djuidje, & Watcho, 2015).

Los eventos adversos, en el contexto de los ensayos clínicos, se definen como: cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de

investigación clínica, al que se administra un producto en investigación, y que no tiene necesariamente una relación causal con este. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado, síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), 2007). Dichos eventos se pueden clasificar en serios o no serios, pueden ser esperados o inesperados, y por último, también pueden clasificarse en leves, moderados y severos según la intensidad del evento.

Los eventos serios son aquellos que ponen en riesgo la vida del sujeto en investigación o que requieren hospitalización o su prolongación. Por otro lado, los no serios son los eventos no intencionados que no ponen en peligro la vida (Palencia Sánchez, 2014). Los adversos esperados son los que, de acuerdo a su naturaleza y grado de intensidad, se han observado previamente en el producto en investigación, a diferencia de los inesperados, que son aquellos que no se han observado previamente, por lo que se no se cuenta con antecedentes o reportes del mismo (ANMAT, 2017). No obstante, debe tomarse en cuenta que una definición a priori de los efectos adversos en muchas ocasiones no es realista, debido al gran número de posibles reacciones, por lo que muchas se encuentran predefinidas respecto a criterios de gravedad, diagnóstico, identificación y clasificación (Westergren, Narum, & Klemp, 2022).

La recopilación de datos de eventos adversos en ensayos clínicos es un requisito reglamentario y, además, clínica y científicamente importante (Friedman, Furberg, & DeMets, 2010). Su importancia radica en el hecho de que permiten evaluar la eficacia de un producto en investigación, ya que implica una interacción compleja entre los riesgos y los beneficios para poblaciones determinadas de pacientes, encontrándose bien establecidos y evaluados respecto a mejorar la esperanza o calidad de vida de los pacientes o de ambos. Por tanto, se ha tomado por convención que una de las formas clave de transmitir los riesgos es capturar las frecuencias de los eventos adversos (Sartor, 2018).

Recopilación y registro de datos de eventos adversos

Los hallazgos de seguridad dependerán, en gran parte, de los procedimientos para la identificación de eventos adversos. En los ensayos clínicos se recopilan de forma no sistemática (o pasiva), cuando los participantes notifican de forma espontánea (Basch, 2017) a los investigadores o responden preguntas abiertas en las entrevistas de revisión; y de forma sistemática (o proactiva), para aquellos eventos adversos específicos en los que se evalúa su presencia o ausencia al emplear el mismo método para todos los participantes, tales como cuestionarios, exámenes clínicos, pruebas de laboratorio en intervalos regulares, instrumentos médicos, entre otros (Mayo Wilson, y otros, 2019). A la fecha no se ha establecido un método específico para obtener la información de eventos adversos durante la ejecución de los ensayos clínicos, quedando esto sujeto a los procedimientos que el patrocinador establezca en el diseño de su estudio. Por lo tanto, según el método empleado, varía también su alcance y la naturaleza de los datos que son obtenidos, lo que permite un margen de error en el registro de la información (Allen, Chandler, Mandimika, Leisegang, & Barnes, 2018). Adicional a lo anterior, toda notificación estará sujeta a la valoración individual, inexactitudes y espontaneidad en caso de definiciones faltantes, lo cual aumenta para aquellos ensayos clínicos con múltiples sitios y en múltiples países, lo que se traduce a más investigadores y diferentes juicios (Westergren, Narum, & Klemp, 2022).

Es por ello que la recopilación y el registro de los datos de los eventos adversos es una tarea que debe estar definida dentro del protocolo del ensayo clínico, indicando cuándo se debe comenzar el informe y el registro de los mismos, aplicándose directamente a los eventos adversos que puedan ocurrir posterior a la toma del consentimiento informado, aquellos que inician después de la administración del producto en investigación, así como cualquier evento adverso que se logre identificar durante el desarrollo del ensayo clínico, ya que todos los eventos adversos, tanto serios como no serios, deben ser recopilados durante el desarrollo de este, independientemente si se determina que fueron ocasionados o no por el producto en investigación, ya que esta relación de causalidad se evalúa de

forma subsecuente (CIOMS Working Group VI, 2005). Asimismo, debe establecerse el periodo de tiempo en el cual se hará la recopilación de los datos de seguridad, idealmente este periodo podría ser desde el día uno hasta la finalización del ensayo clínico, o para algunos casos, en un periodo de seguimiento posterior a la última administración, dependiendo de la naturaleza del protocolo y de las características del producto en investigación. En el protocolo se deben describir las instrucciones exactas sobre el tiempo y el método para poder realizar el registro de los EAS, que permitan al investigador, monitores y autoridades reguladoras, que tengan acceso al documento, comprender el procedimiento de recopilación y registro.

Por otro lado, se debe realizar un seguimiento de cada uno de los eventos adversos, con especial atención en aquellos que son clasificados como eventos adversos serios, describiendo el tiempo para dar un seguimiento adecuado, pudiendo ser, hasta que el evento adverso sea resuelto o se logre estabilizar la sintomatología presentada por el sujeto o se obtengan cambios en los parámetros de laboratorio, la finalización del estudio clínico o se determine por cualquier método para la evaluación de la causalidad, que el evento adverso no tiene relación causal con el producto en investigación utilizado en el estudio. Cabe destacar que en aquellos EAS que se logre determinar la relación causal con el producto en investigación deben ser objeto de seguimiento hasta la resolución total o la estabilización de los sujetos. El seguimiento de los EAS debería realizarse a todos los sujetos, sin excepción, de los que se retiraron debido a un evento adverso serio.

En el flujo de trabajo de la notificación de eventos adversos, generalmente los profesionales asociados al ensayo clínico son quienes inician el informe de evento adverso, ya que se encargan de captar la información de los reportes espontáneos y de las entrevistas a pacientes, así como el seguimiento de la metodología que se establezca en el protocolo para obtener y registrar los datos de seguridad.

En este punto y para generar la notificación se debe incluir información que revele cuál fue el evento, cuándo ocurrió y cuándo se informó al investigador principal, si aún está en curso, gravedad, si es atribuible al producto en investigación, acciones y efectos sobre el sujeto, si se informó a las entidades en los plazos correspondientes (patrocinador, comités de ética y entidades reguladoras) (Good Clinical Practice Network, 2022), para verificar si el evento se encuentra en el consentimiento informado actual y la necesidad de informar a otros participantes del estudio (London, Smalley, Conner, & Smith, 2009). Dentro de la recopilación y registro de la información puede generarse una clasificación errónea de los eventos adversos que puede tener serias consecuencias, por lo que los pasos involucrados en este flujo, desde la experiencia adversa de un paciente hasta la presentación de la información, debe estar lo más estandarizado posible, minimizando los márgenes para la interpretación (Schroll, Maund, & Gøtzsche, 2012).

Notificación de eventos adversos y posibles sesgos

Algunas literaturas proporcionan una lista de datos que son requeridos por el patrocinador cuando se realiza un reporte de un evento adverso que ha sido identificado en la ejecución de un estudio clínico (Cola & Pierre, 2006) (Medical Device Coordination Group, 2022).

Los datos generales a recopilar para la notificación del evento adverso son: fecha de notificación, fecha del evento adverso, datos del producto en investigación involucrado, datos del paciente, historial clínico, medicaciones o tratamientos concomitantes, resultados de exámenes o datos de laboratorio, clasificación del evento adverso, evaluación de causalidad, acciones tomadas, estado del evento, fecha de resolución y datos de quien notifica el evento, así como cualquier otro que se considere relevante para su seguimiento. Por otra parte, también existe información a reportar que depende del tipo de producto en investigación en el ensayo clínico.

Es decir, si el evento adverso está relacionado con un producto farmacéutico, también es importante indicar la vía, dosis, fecha y hora de administración del producto en investigación; si es un dispositivo médico, es necesario especificar la naturaleza del problema del dispositivo médico, así como también una evaluación de la relación de causalidad para el procedimiento médico o quirúrgico para la administración o aplicación del dispositivo médico.

Por ello, cabe resaltar la importancia del diseño de un Formulario de Reporte de Casos (FRC), que se define como un documento especializado en investigación clínica (Bellary, Krishnankutty, & Latha, 2014). La información que este contiene debe estar acorde al protocolo del estudio en ejecución, permitiendo recopilar datos de interés del estudio, para garantizar la veracidad, calidad e integridad de los datos obtenidos, recolectando a su vez la información de los sujetos en investigación.

El diseño del formulario de reporte de casos es una etapa crucial para garantizar los datos requeridos en el protocolo, así como el cumplimiento de la normativa aplicable. El FRC debe contar con instrucciones precisas para el llenado de la información relacionada con los eventos adversos, los cuales pueden encontrarse descritos en el estudio clínico, y así poder registrar de manera adecuada las acciones tomadas y el desenlace del mismo.

El criterio de selección para la notificación de eventos adversos varía entre los diferentes estudios y entre las fuentes para estudios individuales. Si los responsables de la investigación no especifican previamente el criterio de selección, se podría dar una selección arbitraria (o Cherry-pick) de los eventos adversos a reportar basado en los resultados. Incluso si estos criterios estuviesen pre-especificados, es posible que la notificación selectiva produzca sesgos en los resultados (Mayo Wilson, y otros, 2019). Los sesgos no son más que la falta de validez interna o evaluación incorrecta de la asociación entre una exposición y un efecto en la población objetivo (Delgado Rodríguez

& Llorca, 2004), y al momento de reportar la información de los ensayos clínicos, generalmente se enfatizan los resultados de la eficacia, por lo que esto puede derivar en la malinterpretación y conclusiones inadecuadas sobre el producto en investigación (Pitrou, Boutron, Ahmad, & Ravaud, 2019).

Además del sesgo que puede generarse de forma deliberada, también pueden generarse errores atribuibles al factor humano durante el proceso de notificación de los eventos adversos a lo largo del flujo en el que se transmite el reporte.

Es por ello que dicha información debe establecerse en el protocolo, ya que en este se describen los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo (European Medicines Agency, 2018). En este debe establecerse claramente la valoración de eficacia, sus parámetros y métodos para la evaluación, registro y análisis de los mismos; y la valoración de seguridad, los procedimientos para obtener los informes de acontecimientos adversos, su registro y comunicación, los tipos y el seguimiento que se brindará a los pacientes (ICH GPC, 2022).

Análisis de causalidad

Los eventos adversos deben evaluarse y categorizarse con el fin de determinar el grado de relación que este tiene con el producto en investigación, sean estos esperados o inesperados, graves o no graves.

El análisis de causalidad es un procedimiento complejo para estimar la probabilidad de atribuir al producto en investigación el evento adverso observado y debe realizarse por el patrocinador en conjunto con el investigador principal para cada uno de los eventos adversos suscitados durante el desarrollo del ensayo, de acuerdo con lo establecido por el patrocinador y la legislación local, viéndose involucrado en cada evaluación el criterio clínico y técnico, en conjunto con la documentación relacionada al estudio, tales como el manual del investigador, el protocolo y el reporte de análisis de riesgo, además de los posibles factores de confusión (o confounding factors) que pueden influenciar

la relación causal, tales como tratamientos o medicaciones concomitantes, la naturaleza de la patología en investigación, el historial clínico del paciente, otras enfermedades subyacentes, ventana de tiempo del evento, errores en la administración del producto en investigación y cualquier otro factor de riesgo (Medical Device Coordination Group, 2022).

En la actualidad se cuenta con diferentes métodos para determinar la relación causal entre el uso del producto en investigación y la aparición de un determinado evento adverso que es identificado durante la ejecución del ensayo clínico. Un evento adverso se diferencia de un efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos requieren de un exhaustivo seguimiento y recopilación de la mayor información posible, lo cual permitirá adjudicar la imputabilidad del producto en investigación como causal del evento adverso (Valsecia). Los métodos para el estudio de causalidad están basados principalmente en los siguientes aspectos: relación temporal entre la administración del medicamento y la aparición del evento adverso, la plausibilidad médica o farmacológica (síntomas, signos, pruebas de laboratorio, entre otros) (Organización Panamericana de la Salud, 2011). Entre algunas de estas herramientas se pueden mencionar el análisis modal de fallos y efectos (AMFE), análisis de causas-raíz, método de análisis y clasificación (ANCLA) y protocolo de Londres. Cada uno es empleado ya sea con enfoque retrospectivo o prospectivo, permitiendo identificar y determinar las causas por la que ocurrió el evento adverso en los sujetos que participan de una investigación clínica (Rodríguez Padrón & Rodríguez Izquierdo, 2021).

Si bien se cuenta con las herramientas, en raras ocasiones se cuenta con la información y experiencia suficiente y necesaria para determinar la causalidad de un evento adverso como un “sí” o “no” definitivo relacionado con el producto en investigación. Es por ello que también se emplean diferentes términos para describir el grado de causalidad del suceso con el producto en investigación (CIOMS Working Group VI, 2005), si bien no es algo definido o armonizado a nivel global, se hace uso de términos como no relacionado, posible, probable o relación causal. La importancia de la evaluación de causalidad y el grado de relación radica en que muchas jurisdicciones determinan qué es lo que el patrocinador debe notificar a la autoridad reguladora y los plazos para ello.

Auditorías e inspecciones de ensayos clínicos

El patrocinador debe asegurar que se especifique en el protocolo u otro acuerdo escrito que el investigador o institución en la que se ejecuta el ensayo clínico, proporcionen acceso directo a la información o documentos de origen para el control, auditorías, así como inspecciones regulatorias relacionadas con el ensayo. Dichas inspecciones tienen como finalidad realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros (de toda la información relevante, incluyendo los EA) y cualquier otro recurso, que la autoridad considere relacionada con el ensayo clínico y que se encuentre disponible físicamente en los sitios relacionados al estudio (European Medicines Agency, 2018).

Uno de los principales problemas reportados en las inspecciones de BPC y auditorías a los patrocinadores es la falta de notificación de eventos adversos desde el sitio de investigación hacia el patrocinador, así como a la autoridad reguladora y comités de ética. Este bajo reporte supone un riesgo significativo para la integridad de los datos y la seguridad del paciente (Ménard, Barmaz, & Koneswarakantha, 2019), por lo que las inspecciones por parte de la entidad reguladora son parte del proceso para confirmar la validez del ensayo ejecutado y la integridad de la información recabada, así como su cumplimiento con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y su coherencia con lo autorizado previo la ejecución del ensayo clínico.

Conclusiones

La recopilación de los eventos adversos durante la ejecución de los ensayos clínicos es una herramienta de suma importancia que contribuye a salvaguardar la seguridad de los sujetos, identificando las fallas que permiten trazar planes de mitigación de riesgos con el fin de garantizar la seguridad e integridad de los participantes, tomando acciones como modificaciones en el ensayo, la suspensión del estudio, retiros de mercado del producto o incluso el aviso a la población por medio de la emisión de alertas sanitarias, para aquellos que ya se encuentran comercialmente disponibles. Asimismo,

su registro permite elaborar los perfiles de seguridad tanto de los medicamentos como de los dispositivos médicos en investigación, estableciendo una tasa de riesgo beneficio, así como su valor terapéutico añadido.

Por otra parte, debe considerarse que tanto el registro como notificación de los eventos adversos están expuestos a sesgos, lo cual podría implicar un impacto negativo directo en los resultados de la investigación y, por tanto, en la estimación real de la seguridad del producto en investigación. En este sentido, es necesario que todas las partes involucradas (patrocinador, investigadores, comités de ética y autoridades reguladoras) implementen, desde su nivel de acción en relación con el ensayo clínico, acciones que permitan reducir o evitar dichos sesgos, tales como el seguimiento de las normas éticas y legales en la ejecución del ensayo, el diseño y ejecución rigurosa del ensayo clínico, desde la perspectiva metodológica, ética y científica; el registrar y notificar los eventos adversos ocurridos durante la ejecución del ensayo; así como el análisis e interpretación de la información generada del ensayo, empleando los métodos apropiados y transmitiendo de forma objetiva y transparente los resultados.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2022, Noviembre 25). Buena Práctica Clínica. From AMEPS: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/buena-practica-clinica/?lang=en>
2. Allen, E., Chandler, C., Mandimika, N., Leisegang, C., & Barnes, K. (2018). Eliciting adverse effects fata from participants in clinical trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1). doi:10.1002/14651858.MR000039.pub2
3. ANMAT. (2017). Definiciones en farmacovigilancia. From Adminsitración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica .
4. Araujo Ruiz, J., Arencibia, R., & Gutiérrez Calzado, C. (2002). Ensayos clínicos cubanos publicados en revistas de impacto internacional: estudio bibliométrico del periodo 1991-2001. *Revista Española de Documentación*, 25(3), 254-266.
5. Basch, E. D. (2017). Feasibility Assessment of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events in Multicenter Cancer Clinical Trials. *JAMA Oncology*, 8(3), 1043-1050. doi:doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6749
6. Bellary, S., Krishnankutty, B., & Latha, M. (2014). Basics of case report form designing in clinical trials. *Perspectives in clinical research*, 4(5), 156-166. doi:https://doi.org/10.4103/2229-3485.140555
7. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. (2007). Requerimiento para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. Regulación No. 45-2007. La Habana.
8. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). (2007). Requerimientos para la notificación yt el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. Regulación No. 45-2007. La Habana, Cuba.
9. CIOMS Working Group VI. (2005). Management of Safety Information from Clinical Trials. Ginebra.
10. Cola, P., & Pierre, C. (2006). Responsible Research: A Guide for Coordinators. (C. A. Fedor, Ed.) Reino Unido: Remedica.
11. Comisión Nacional de Arbitraje Médico, OPS/OMS. . (2015). Boletín CONAMED-OPS, Órgano de difusión del Centro Colaborador en materia de Calidad y Seguridad del Paciente.
12. Delgado Rodríguez, M., & Llorca, J. (2004). Bias. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 58, 635-641.
13. Diagram Research. (2022). The 3 Stages For Medical Device Clinical Investigation. From <https://diagramresearch.com/medical-device-clinical-investigation/>
14. Ebile, A. W., Ateudjieu, J., Yakum, M. N., Djuidje, M. N., & Watcho, P. (2015). Assessing the detection, reporting and investigation of adverse events in clinical trial protocols implemented in Cameroon: a documentary review of clinical trial protocols. *BMC medical ethics*, 16(1). doi:10.1186/S12910-015-0061-5
15. European Medicines Agency. (2018). Guideline for good clinical practice E6 (R2). From EMA/CHMP/ICH/135/1995: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/>

scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf

16. Friedman, L., Furberg, C., & DeMets, D. (2010). *Fundamentals of Clinical Trials* (4 ed.). New York: Springer.

17. Good Clinical Practice Network. (2022). Safety Reporting. From <https://ichgcp.net/safety-reporting>

18. ICH GPC. (2022). Protocolo del ensayo clínico y modificaciones al protocolo. From Good Clinical Practice Network: <https://ichgcp.net/es/6-clinical-trial-protocol-and-protocol-amendments>

19. IMDRF. (2019, Octubre 10). Clinical Investigation. IMDRF MDCE WG/N57FINAL:2019. International Medical Device Regulators Forum.

20. International Standard Organization. (2020). Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice. ISO 14155:2020(E), Tercera. Suiza.

21. London, J., Smalley, K., Conner, K., & Smith, J. (2009). The automation of clinical trial serious adverse event reporting workflow. *Clinical trials*, 6(5), 446-454. doi:0.1177/1740774509344778

22. Matovu, B., Takuwa, M., Mpaata, C., Denison, F., Kiwanuka, N., Lewis, S., Ssekitoleko, R. (2022). Review of investigational medical devices' clinical trials and regulations in Africa as a benchmark for new innovations. *Frontiers in medical technology*. doi:10.3389/fmedt.2022.952767

23. Mayo Wilson, E., Fusco, N., Hong, H., Li, T., Canner, J., & Dickersin, K. (2019). Opportunities for selective reporting of harms in randomized clinical trials: Selection criteria for non-systematic adverse events. *Trials*, 20(1), 553. doi:10.1186/s13063-019-3581-3

24. Medical Device Coordination Group. (2022). MDCG 2020-10/1 Rev 1: Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745.

25. Ménard, T., Barmaz, Y., & Koneswarakantha, B. (2019). Enabling Data-Driven Clinical Quality Assurance: Predicting Adverse Event Reporting in Clinical Trials Using Machine Learning. *Drug Safety*, 42, 1045-1053. doi:10.1007/s40264-019-00831-4

26. Niimi, S. (2017). Practice of Regulatory Science - Development of Medical Devices. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 137(4), 431-

437. doi:10.1248/yakushi.16-00244-3

27. North Carolina Translational and Clinical Sciences Institute. (2022). Adverse Event Reporting. From <https://tracs.unc.edu/index.php/services/regulatory/monitoring-plan-development/adverse-event-reporting#:~:text=A%20typical%20scale%20and%20definitions%20for%20these%20terms,tre>

atment%20%28e.g.%2C%20fever%20requiring%20antipyretic%20medication%29.%20M%C3%

28. Organización Panamericana de la Salud. (2005, Abril 29). Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. From Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas Clínicas:

Documentos: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1588:2009-grupo-trabajo-buenas-practicas-clinicas&Itemid=0&limitstart=1&lang=es#gsc.tab=0

29. Organización Panamericana de la Salud. (2011). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Washington, D.C.: Red PARF.

30. Organización Panamericana de la Salud. (2022). Investigación Clínica (Vols. OPS/HSS/MT/22- 0024). Washington, D.C.

31. Palencia Sánchez, F. (2014). Reflexión crítica sobre el abordaje actual del evento adverso en Colombia. *Risaralda*, 20(1), 34-40.

32. Pitrou, I., Boutron, I., Ahmad, N., & Ravaud, P. (2019). Reporting of Safety Results in Published Reports of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*, 169(19), 1756-1761. doi:10.1001/archinternmed.2009.306

33. Plummer, R. (2022). Design and reporting of interventional clinical trials. *Nature communications*, 13(1), 990.

34. Rodríguez Padrón, J., & Rodríguez Izquierdo, M. (2021). Metodologías validadas para el análisis causal de eventos adversos de trascendencia clínica en la biomedicina. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 40(2).

35. Sartor, O. (2018). Adverse Event Reporting in Clinical Trials: Time to Include Duration as Well as Severity. *The oncologist*, 23(1), 1. doi:10.1634/theoncologist.2017-0437

36. Schroll, J., Maund, E., & Gøtzsche, P. (2012). Challenges in coding adverse events in clinical trials: a systematic review. *PloS one*, 7(7), e41174. doi:10.1371/journal.pone.0041174

37. Umscheid, C., Margolis, D., & Grossman, C. (2011). Key concepts of clinical trials: a

narrative review. *Postgraduate medicine*, 123(5), 194-204. doi:10.3810/pgm.2011.09.2475

38. Valsecia, M. (n.d.). Capítulo 13: Farmacovigilancia y mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos. Buenos Aires.

39. Westergren, T., Narum, S., & Klemp, M. (2022). Biases in reporting of adverse effects in clinical trials, and potencial impact on safety assessments in systematic reviews and therapy guidelines. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 6(131), 465-473. doi:10.1111/bcpt.13791

40. World Health Organization. (2022, Marzo). WHO Global Benchmarking Tool Plus Medical Devices (GBT+Medical Devices) for evaluation of National Regulatory System of Medical Products.

From Vigilance (VL): Indicators and Fact Sheets: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/regulatory-systems/gbt-medical-devices/03_gbt-md_rev_vi-md_ver_1_vl_20220301_clean.pdf?sfvrsn=d83c8e4f_3&download=true

Código de Núremberg

Paso	Acción
1	El consentimiento informado es esencial
2	El experimento debe ofrecer un beneficio social
3	El experimento debe estar basado en experimentación animal previa
4	El experimento debe evitar daño o sufrimiento físico y mental innecesario
5	No debe conducirse el experimento cuando haya sospecha de lesión, incapacidad o muerte
6	El grado de riesgo no debe superar la importancia humanitaria del problema
7	El sujeto debe protegerse contra posibilidades remotas de muerte, lesión o incapacidad
8	El experimento debe llevarse a cabo únicamente por personas científicamente calificadas
9	El sujeto tendrá la libertad de retirarse del experimento cuando en su perspectiva no le sea posible continuar
10	Los encargados del experimento deben estar preparados para terminar el estudio cuando haya causa probable de lesión, incapacidad o muerte

Referencias: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/16806/-v108n%285-6%29p625.pdf?sequence=1&isAllowed=y>