



**ISSN: 1561-3194**

***Rev. Ciencias Médicas. Agosto 2008; 12(2):***

**ARTICULO ORIGINAL**

## **Las buenas prácticas clínicas. Su aplicación en el dato primario para los eventos adversos**

### **Good clinical practices and its use in primary data in adverse events**

**Rosa Ma. Amador González<sup>1</sup>, Teresa Llera Clausell<sup>2</sup>, Karina Miranda Hernández<sup>3</sup>, Yoryana Ramírez Sánchez<sup>4</sup>, Bárbara Iglesias Castillo<sup>5</sup>.**

<sup>1</sup> Dra. Especialista de I Grado en Oncología. Instructora en Radiofísica Médica. Diplomada Radioterapia. Facultad de ciencias médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río.

<sup>2</sup> Dra. Especialista I Grado Urología. Asistente.

<sup>3</sup> Lic. en Biología. Coordinadora Provincial de Ensayos Clínicos. Asistente en la Disciplina de Anatomía.

<sup>4</sup> Lic. en Enfermería. Coordinadora Provincial de Ensayos Clínicos. Instructora en MGI.

<sup>5</sup> Dra. MsC. Longevidad satisfactoria. Especialista I Grado Oncología.

---

**RESUMEN**

Las Buenas Prácticas Clínicas son estándares nacionales e internacionales con que se realizan los Ensayos Clínicos. El ejercicio de dichas prácticas ofrece credibilidad y confiabilidad a los datos aportados por la etapa de desarrollo clínico del producto en investigación; respecto a los derechos e integridad del paciente y guían al trabajador de la salud. El Evento Adverso tiene que ser recogido en el documento primario con todas sus características y transcrito al Cuaderno de Recogida de Datos de cada sujeto en investigación. Durante el I Ensayo Clínico, el sujeto en estudio puede presentar síntomas o signos desfavorables con o sin relación causal con el producto. Se revisaron nueve Historias Clínicas y sus respectivos Cuadernos de Recogida de Datos de los pacientes portadores de cáncer de próstata hormona-refractario, incluidos en el Ensayo Clínico Fase II "Evaluación clínica del uso del esquema vacuna-quimioterapia-vacuna con la vacuna de Factor de Crecimiento Epidérmico en el tratamiento de estos pacientes, tratados en el sitio de investigación Hospital 3<sup>er</sup> Congreso de Pinar del Río. Se usaron métodos estadísticos de análisis. Los eventos adversos más frecuentes resultaron las alteraciones en los exámenes de laboratorio clínicos en un 100% de los pacientes, seguidos de los digestivos 88.9% del total de pacientes. Hubo un 94% de correspondencia en la transcripción del dato del evento adverso al cuaderno de recogida de datos; un 94.1% de los eventos fueron clasificados adecuadamente y un 92.2% transcritos correctamente en el CRD. El 100% de los eventos adversos tuvo un criterio de percepción. Recomendamos monitoreos internos periódicos a cada EC del sitio.

**Palabras clave:** Prácticas Clínicas, Ensayos Clínicos como Asunto, Investigación Biomédica., Proyectos de Investigación.

---

## **ABSTRACT**

The good clinical practices are national or international standards for the clinical assays; these practices give credibility and confidence to data given by the stage of the clinical development of the product to be investigated. The adverse event has to be compiled in the primary document with all the characteristics and transcribed to the notebook of data in every subject in the investigation. During the I Clinical Assay, the subject may have symptoms or unfavourable signs with causal relationship with the product or not. Nine clinical records as well as its respective notebooks for data in carriers of the hormone-refractory prostatic cancer included in the Fase II Clinical assay "Clinical evaluation of the use of the vaccine-chemotherapy -vaccine using the epidermic growing factor in the treatment of these patients were treated in "III Congreso"Pinar del Rio hospital. Statistical analysis methods were used. The most frequent adverse events were: changes in the clinical laboratory tests (100 %), followed by 94% of correspondence in the transcription data of the adverse event into the notebook of data; 94.1% of the events were properly classified and a 92.2% were transcribed properly in the CDR (Revolution Defence Committee).100 per cent of the adverse events had a perception criterion. It is recommended periodical internal monitoring in every CA of the site.

**Key words:** Clinical Practices, Clinical Assays as an Event, Biomedical Investigation, Investigation Project

---

## **INTRODUCCIÓN**

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son estándares nacionales e internacionales para la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (EC). Aportan credibilidad y confiabilidad a los datos de la etapa de desarrollo clínico de un producto en investigación y protección a los derechos, integridad y confiabilidad de los sujetos del ensayo y orientan al trabajador de la salud en la labor asistencial.<sup>1</sup>

En el transcurso de un ensayo clínico, el sujeto o paciente sometido al estudio puede presentar cualquier ocurrencia médica desfavorable con o sin relación causal al producto en investigación: el evento adverso (EA). Estos pueden presentarse como signos, síntomas, hallazgo anormal de laboratorio y /o enfermedad intercurrente.<sup>2-3</sup>

Ante un evento adverso debe procederse con la rigurosidad establecida, detectar el evento adverso, recoger los datos relacionados con ellos, su clasificación, acotar toda la información en la historia clínica (HC) o dato primario (DP) y reproducir la información al cuaderno de recogida de datos (CRD).

Es tarea del o de los investigadores responsables (IR) en el sitio y del ensayo clínico, por los pacientes y sus familiares, de la detección del evento adverso con las herramientas para su detección como exámenes de laboratorio, signos vitales, examen físico, anamnesia, y agenda del paciente. La descripción debe contener fecha y hora de comienzo-terminación, duración, frecuencia, síntomas asociados, necesidad de medicación, dosis, vía, etc.<sup>2</sup> La veracidad del registro y la presentación de los datos con exactitud es lo que establece el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas según las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ITC).<sup>1</sup>

Es por ello que el presente trabajo estuvo encaminado en demostrar la veracidad en la obtención de dato primario y su reproductividad en los Cuadernos de Recogida de Datos para los Eventos.

## **MÉTODOS**

Se revisaron las historias clínicas (dato primario) y los cuadernos de recogidas de datos de los nueve pacientes incluidos en el ensayo clínico desde septiembre/06 a septiembre/07, identificando los eventos adversos y evaluando las siguientes variables:

- Frecuencia del tipo de evento adverso percibido.
- Correspondencia en la reproducción del dato de la Historia Clínica al Cuaderno de Recogida de Datos.
- Calidad en la clasificación de los eventos adversos.
- Actitud ante el evento adverso.

La clasificación para los eventos adversos adoptada fue la de la CTCAE versión 3.0 (Criterios Comunes de Toxicidad para los Eventos Adversos versión 3.0) del Instituto Nacional de cáncer de Estados Unidos de Norteamérica.

A todos los pacientes evaluados para su inclusión en el ensayo clínico se les explica en que consiste, predominando la voluntariedad del sujeto, y se les entrega el documento Consentimiento Informado para que sea discutido en el seno familiar o con carácter individual, cuando se tiene la sospecha del diagnóstico de hormona resistencia, cumpliendo con las consideraciones bioéticas establecidas para los EC.

La capacidad funcional o status performan adoptada fue la clasificación según la Organización Mundial de la Salud: ECOG. (European Council Oncology Group).

De los nueve pacientes incluidos, 5 se encontraban en el grupo estudio, con Vacuna-Quimioterapia-Vacuna (VQV) y 4 en el grupo control con Quimioterapia (Mitoxantrona) y prednisona oral.

Los métodos estadísticas utilizados fueron: análisis descriptivo y de porcentajes y de dispersión al 95 % de confianza (media, desviación estándar, intervalo de confianza, mediana).<sup>4</sup>

Se emplearon los siguientes términos:

1. Percepción: para describir la apreciación del médico investigador ante los eventos adversos, adoptando o no una conducta.
2. Efecto Adecuado Intervenible: expresa que el EA requería una intervención médica por parte del investigador tratante.
3. Conducta apropiada: cuando el investigador adopta las medidas intervenibles.

## **RESULTADOS**

El tipo de evento adverso (EA) presentado en los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico (EA) y la frecuencia, están representados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Frecuencia del tipo de evento adverso.

<b>Tipo de Evento Adverso</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Anomalías de Laboratorio Clínico.		
Hematológica	4	44.4
Hemquímica	5	55.5
Total	9	100
Digestivas: Nauseas	3	33.3
Vómitos	1	11.1
Mucositis	2	22.2
Constipación	1	11.1
Anorexia	1	11.1
Total	8	88.9
Malestar general	6	66.7
Dolor	4	44.4
Cardiovascular	2	22.2
Granuloma sitio inyección	1	11.1
Temblores	1	11.1
Perdida de peso	1	11.1
Sepsis	1	11.1
Muerte	1	11.1

**Fuente:** historia clínica y cuaderno de recogida de datos.

Las anomalías en los exámenes de laboratorio clínico están manifiestas en el 100% de los pacientes. Los síntomas digestivos ocupan el segundo lugar de frecuencia con un 88.9% y dentro de estas las nauseas (33.3%) fueron las más frecuentes. El evento adverso malestar general ocupó el tercer lugar en ocurrencia (66.6%), seguido del dolor con 44.4%.

En la tabla 2 se muestra la correspondencia entre el dato del evento adverso registrado en la historia clínica (HC) y su extrapolación al cuaderno de recogida de datos (CRD), que resultó de un 94.1%. Solo en un paciente el No.31 manifestó eventos adversos recogidos en el dato primario (Historia Clínica) y no fueron transcritos la totalidad de estos al CRD, lo que representa el 66%.

**Tabla 2.** Correspondencia de los eventos adversos de La Historia Clínica al cuaderno de recogida de datos

Paciente	Dato de HC	Dato de CRD	%
No. Inclusión	No EA	No. EA	
01	13	13	100
12	5	5	100
03	5	5	100
04	0	0	0
29	3	3	100
30	5	4	80
31	3	2	66.6
32	0	0	0
45	0	0	0
Total	0	0	0
Promedio de EA 3,8 Mediana 3 DS 4,1 IC 95 %: 1.1-6.5			

**Fuente:** Historia clínica y cuaderno de recogida de datos.

Como puede observarse, el promedio de eventos adversos fue de 3.8 por paciente, la mediana 3, con una desviación estándar de 4.1, siendo el intervalo de confianza del 95 %.

La tabla 3 muestra la calidad de la clasificación de los eventos adversos en la historia clínica o dato primario y la correspondencia o reproductividad de la clasificación en el cuaderno de recogida de datos.

**Tabla 3.** Clasificación de eventos adversos y correspondencia.

Paciente	Evento ad.	Hist. Clín.	%	CRD	%
01	13	13	100	13	100
02	5	5	100	5	100
03	5	5	100	5	100
04	0	0	0	0	0
29	3	3	100	3	100
30	5	4	80	3	75
31	3	2	66.7	2	100
32	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0
Total	34	32	94.1	31	92

**Fuente:** Historia clínica y cuaderno de recogida de datos.

La clasificación del evento adverso según los Criterios Comunes de Toxicidad, versión 3 en la historia clínica fue de un 94% y su extrapolación al CRD fue de un 92%. En el paciente No.30 de 5 eventos adversos recogidos, el 80% fue clasificado en la HC y el 75% de estos fueron transcritos y clasificados en el CRD. En el paciente No. 31 el 66.7% de los EA fue clasificado en el registro del dato primario (Historia Clínica) y el 100% de los 2 EA fueron transcritos y clasificados correctamente en el CRD.

En la tabla 4 se aborda la actitud de los investigadores ante los eventos adversos registrados en el dato primario y el CRD. Hubo una percepción en el 100%, requiriendo un efecto adecuado intervenible en 25 de los 34 reportados y de estos, un 96% le fue aplicada una conducta apropiada. Un evento del paciente No.30, percibido y con efecto intervenible no le fue aplicada la conducta o tratamiento para el evento adverso, que estaba relacionado con alteración hemoquímica en el test de laboratorio pero que no comprometía la estabilidad del paciente. Hubo un 100% de reproductividad al cuaderno de recogida de datos.

**Tabla 4.** Actitud ante los eventos adversos.

Paciente	EA en dato primario	Percepción		Efecto Intervenible	Conducta	
		No.	%		No.	%
01	13	13	100	13	13	100
02	5	5	100	2	2	100
03	5	5	100	2	2	100
04	0	0	0	0	0	0
29	3	3	100	2	2	100
30	5	5	100	4	3	75
31	3	3	100	2	2	100
32	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0
Total	34	34	100	25	24	96

**Fuente:** Historia clínica y cuaderno de recogida de datos.

## DISCUSIÓN

El tipo de evento adverso (EA) presentados en los pacientes incluidos en el Ensayo Clínico (EA) y la frecuencia (tabla 1), corresponde con los reportados para la vacuna del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y el agente citostático Mitoxantrona.<sup>5-6</sup> Las anomalías en los exámenes de laboratorio clínico hematológicas y hemoquímicas no presentaron expresión clínica de sintomatología o signos. El síntoma digestivo náuseas fue el más frecuente. El evento adverso malestar general ocupó el tercer lugar en ocurrencia, seguido del dolor. Este evento (dolor) fue atribuible a la enfermedad ósea metastásica, manifestada antes de la inclusión de los pacientes en el estudio, pero exacerbado en el transcurso de la investigación.<sup>7-9</sup>

El evento adverso "muerte" (11.1%) no fue atribuible al tratamiento específico y si a la progresión de la enfermedad.

En la tabla 2 que muestra la correspondencia entre el dato del evento adverso registrado en la Historia Clínica (HC) y su extrapolación al Cuaderno de recogida de datos (CRD), los resultados indican que existe una aceptable confiabilidad en la reproducción, y por lo tanto, un bajo índice de omisiones; no obstante, es mandatario que se obtenga el 100% de correspondencia para dar cumplimiento al concepto de buenas prácticas clínicas.<sup>1</sup> El promedio de eventos adversos fue de 3.8, con una desviación standard de 4.1 y un índice de confianza entre 1.1-6.5 que ratifica la clasificación de aceptable en el estudio realizado.

La tabla 3 muestra la calidad de la Clasificación de los Eventos Adversos en la historia clínica o dato primario y la correspondencia o reproductividad de la clasificación en el cuaderno de recogida de datos. Se demostró que aunque existe una aceptable calidad en la clasificación de los eventos adversos ocurridos a los pacientes del ensayo clínico no alcanzó el 100%, al igual que en la transcripción de estos a los cuadernos de recogidas de datos, 92%, de los clasificados en el documento primario. La clasificación correcta del evento adverso según la CTCAE versión 3.0 y su adecuada acotación en los documentos requiere de una consagrada dedicación para el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas en los ensayos clínicos, por su repercusión ante la seguridad del producto de investigación para la extensión de su aplicación<sup>7, 10</sup> y los beneficios reportados al paciente con la aplicación de otra alternativa de tratamiento que pretende controlar la enfermedad, incrementar el periodo libre de progresión y el incremento de la sobrevida con calidad.

En la tabla 4 que aborda la actitud de los investigadores ante los eventos adversos registrados se demuestra que hubo una percepción en el ciento por ciento, pero un efecto adecuado intervenible solo era necesario en 25 de los 34 reportados, y de estos, a un 96% se les realizó una conducta apropiada; solo a un evento adverso de los percibidos y con efecto intervenible no le fue aplicada una conducta apropiada pero sin repercusión en la continuación del ensayo clínico para con el paciente. Hubo un 100% de reproductividad al cuaderno de recogida de datos. Solo en un paciente fue necesaria la interrupción del tratamiento por deterioro de su capacidad funcional (ECOG, índice 3-4) que lo indujo a la muerte, atribuible a la progresión de su enfermedad.

Es importante hacer referencia a que los pacientes incluidos en el EC tiene una expectativa de vida poco más de 6 meses, con enfermedad en progresión, todos presentan metástasis óseas múltiples y que los tratamientos estándares aplicados en el ámbito internacional van encaminados a obtener respuestas paliativas referentes a mejorar la calidad de vida en el síntoma dolor, actividad física, social y emocional, anorexia, humor, con poco impacto en el incremento de la sobrevida y en el control de la progresión de la enfermedad con reportes de hasta 1,4 meses.<sup>3,5,6,11,12</sup>

El presente trabajo demuestra la necesidad de la correcta aplicación de las BPC en todos los aspectos referentes a los eventos adversos que se reflejan en las Historias Clínicas y su reproducibilidad al CRD.

De manera que existe un elevado porcentaje de veracidad en la obtención de dato primario en lo referente a eventos adversos en la percepción, clasificación y a aptitud ante estos por parte de los investigadores del sitio clínico y de este Ensayo Clínico, así como en la reproductividad en el Cuaderno de Recogida de Datos que puede permitir la adherencia de la información necesaria para una posterior extensión y aplicación del producto de investigación para los pacientes, que se revierte en un mejor control de la enfermedad, incremento del periodo libre de progresión y aumento de la sobrevida con calidad.

No obstante es necesario alcanzar un 100% de dicha veracidad para garantizar la seguridad y competencia del producto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Proveyer Derich Samira, Rodríguez Morales Ilys, Ortiz Reyes Rosa María. Ensayos clínicos y buenas prácticas clínicas: una encuesta a especialistas del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2003 Ago [citado 2008 marz 01]; 42(4): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232003000400006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000400006&lng=es)
2. Royal College of General Practitioners. Good Medical Practice for General Practitioners.[monografía en internet] July 2008. London. Disponible en: [http://www.rcgp.org.uk/PDF/PDS\\_Good\\_Medical\\_Practice\\_for\\_GPs\\_July\\_2008.pdf](http://www.rcgp.org.uk/PDF/PDS_Good_Medical_Practice_for_GPs_July_2008.pdf) [citado 2008 marz 01]
3. Stepeh K. Carter. Cancer Clinical trial. Clinical aspects in the design and conduct of phase II tiral. 1996; 223-237
4. Jay Herson. Cancer Clinical trial. Statistical aspect in the design and analysis of fase II Clinical trial; 1999.p.240-256
5. Tannock IF ,etc al. Chemotherapy with Mitostrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative patient. J: Clin. Oncol. 1996;14; 1756-64.
6. Small EJ, Fratesi P; [et al]. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. J. Clinic Oncol. 2000 18: 894-903.
7. Ministerio de Salud pública. Consideraciones acerca de las tendencias generales de los ensayos clínicos en el mundo y su diagnostico en nuestro medio. Habana 29 marzo de 1999. MINSAP
8. Gu G, Yuan J, Wills M, Kasper S. Prostate cancer cells with stem cell characteristics reconstitute the original human tumor in vivo.Cancer Res. 2007 ;67(10):4807-15.
9. Baselga J, Albanell J, Ruiz A, et al: Phase II and tumor pharmacodynamic study of gefinitib (ZD1839) in patients with advanced breast cancer; 2005.
10. Robinson D.R., Wu YM & Lin S.F., The protein tyrosinekinase family of the human genome. Oncogene. 2007;19. 5548-5557.
11. Miller, DC, Hafez, KS, Stewart, A, et al. "Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update form the National Cancer Data Base." Cancer 2003; 98:1169.
12. American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. Journal Am Diet Assoc. [revista en la Internet] 2003; [citado] 103(6): 748-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778049>

Recibido: 30 de Mayo de 2008.  
Aprobado: 26 de Enero de 2009.

Dra. Rosa Ma. Amador González. Especialista de I Grado en Oncología. Instructora en Radiofísica Médica. Diplomada Radioterapia. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río.

E-Mail: [rosy@princesa.pri.sld.cu](mailto:rosy@princesa.pri.sld.cu). Telef: 754697