

# Propuesta de un algoritmo para evaluar la causalidad de eventos adversos en los Ensayos Clínicos de Vacunas

María de los A. Peña, Rodrigo Valera, Mayelín Mirabal, Meiby Rodríguez, Marlén Armesto, Jorge Menéndez, Morelia Baró, Iván Cuevas, Rossana Estruch, Hilda M. García, Rolando F. Ochoa, Victoria Casanueva.

Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas. Ave 27 No 19805 e/ 198 y 2002.  
La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba

**Correo electrónico:** mpena@finlay.edu.cu

En el transcurso de los ensayos clínicos usualmente se designa a una comisión, la cual se encarga de evaluar la causalidad de los eventos adversos que se reportan y transcriben en los cuadernos de recogida de datos. Para llegar a contestar la pregunta de: ¿si una vacuna que se está estudiando ha causado un evento adverso?, los decisores pueden tomar diferentes caminos, por lo que obviamente la conclusión final podría variar mucho y la evaluación deficiente puede generar conclusiones erróneas, lo que confirma la necesidad de disponer de un procedimiento para definir las categorías que se utilizarán para analizar y clasificar la relación de causalidad. Una forma de contestar a la pregunta es mediante la construcción de un algoritmo. En relación con los ensayos clínicos no encontramos en la literatura un algoritmo que sea el “patrón clave” para establecer o descartar la causalidad, sin embargo es factible diseñarlo partiendo de la metodología internacional utilizada poscomercialización, lo cual fue el propósito de este trabajo. Se diseñó una primera propuesta que fue analizada individual y colectivamente por el grupo multidisciplinario de la Gerencia Médica del Instituto Finlay. Finalmente se aprobó por consenso el algoritmo que puede ser útil para aplicar en los ensayos clínicos dentro y fuera de la institución.

**Palabras clave:** Causalidad, ensayos clínicos, eventos adversos, vacunas, algoritmo, cuaderno de recogida de datos.

## Introducción

La decisión de continuar o no el desarrollo de un producto en investigación, que va a ser utilizado con fines preventivos o terapéuticos, puede depender de muchos factores, pero tiene un gran peso si se evidencian problemas durante la fase preclínica o la clínica en su relación beneficio/riesgo. La información necesaria que avala la eficacia (beneficio) y la seguridad (riesgo) en humanos se obtiene durante los ensayos clínicos (EC), de ahí que identificar cualquier reacción adversa relacionada o no con el producto constituye un objetivo permanente de estos estudios (1, 2).

Diversas publicaciones abordan los aspectos inherentes a la aparición de eventos adversos que pueden presentarse antes o después del registro y comercialización de un medicamento. En este artículo nos referiremos específicamente a productos vacunales utilizados con fines preventivos, que están incluidos en la definición de medicamento y que son ampliamente administrados en la población infantil, en los cuales el término reactividad se usa como sinónimo de incidencia de los eventos adversos (3, 4).

En los EC de estos productos biológicos, los eventos adversos se consideran esperados cuando hay información fundamentada o consistente de que pueden presentarse y no

esperados en caso contrario, independientemente de que estén relacionadas o no con su administración. La descripción de estos eventos se complementa con el análisis de varios parámetros que se muestran en la Figura 1.

La metodología para clasificar la frecuencia, duración, intensidad, severidad de los eventos adversos en los EC suele ser precisa; por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) recomienda aplicar escalas con categorías o grados donde están bien definidos los criterios de intensidad (5).

Con relación a la severidad, la definición de evento adverso grave no admite dudas, es aquel que provoca la muerte o amenaza para la vida, causa hospitalización o prolongación de la misma, secuela, discapacidad o malformación congénita (1, 2).

Sin embargo cuando en un EC se identifica un evento adverso, sea intenso o no y grave o no, después de ser administrada una vacuna a uno o varios de los voluntarios reclutados en el estudio, se debe determinar si existe una asociación causal entre la administración del producto y la aparición del evento adverso, es decir evaluar la relación de causalidad; si del resultado de este análisis se confirma que sí hay relación causa efecto, este evento se debe considerar una reacción adversa (6, 7).



**Figura 1.** Parámetros que complementan la descripción de un evento adverso.

Establecer o descartar las relaciones causales entre la aparición de síntomas y signos con la administración de una vacuna es un proceso complejo, sobre todo en niños pequeños. Por otra parte una evaluación deficiente de la causalidad puede generar conclusiones erróneas (8).

Muchos de los métodos que se utilizan para evaluar la causalidad son publicados. Gran parte de la literatura en este campo proviene de la vigilancia posmercado de los programas que monitorean las reacciones adversas a los fármacos, tales como los de la FDA y se basan en datos relacionados con la historia clínica del paciente, combinando criterios cronológicos dados por la relación temporal entre los síntomas y el consumo del medicamento y en ocasiones con información obtenida de la literatura científica. En todos los casos se revisa si reapareció el evento cuando se readministró el medicamento y si el paciente mejoró cuando se suspendió el mismo (9, 10).

Con frecuencia los sistemas de vigilancia poscomercialización analizan la seguridad de las vacunas y la de los medicamentos de forma conjunta; sin embargo, existen diferencias importantes entre ambos tipos de productos que afectan a la evaluación de la causalidad. Los conocimientos precisos para evaluar la causalidad de eventos adversos son distintos en dependencia de si aparecen posvacunales o tras la administración de medicamentos (10).

Igualmente existen diferencias entre la metodología para realizar la evaluación de causalidad en los EC y la poscomercialización, ya sea para un medicamento o para una vacuna.

La vigilancia de los eventos adversos en un EC Fase I, II, y III para cumplir con los requisitos requeridos en el registro y obtener la autorización de comercialización, se realiza en condiciones controladas. La Fase IV se realiza posregistro en las condiciones reales de la práctica clínica habitual, por lo

que pueden existir diferentes resultados con respecto al perfil de reactogenicidad (8).

Se podrían mencionar otras diferencias: en el primer caso, la pesquisa de la reactogenicidad se realiza de forma activa y es dirigida (todo lo que se observa se reporta), lo que evita el subregistro, el control del paciente es más riguroso ya que involucra un número reducido de pacientes y hay mayor estabilidad en el personal que aplica la vacuna y en el observador. En las condiciones cotidianas del segundo caso, lo anterior no se cumple estrictamente, donde solo un seguimiento continuo y prolongado permite confirmar o descartar las sospechas o evento temporalmente relacionado con la vacuna (ETAV) (8).

La pesquisa poscomercialización se considera pasiva, no se siguen a todos los vacunados, ni todas las dosis, generalmente se reportan menos de los que realmente ocurren por varias razones: el sujeto no siempre acude al médico o cuando acude al médico, este no siempre lo reporta, por tanto puede existir subregistro. Además, antes de vacunar no siempre se descarta una enfermedad concomitante, por eso se les denomina sospechas o ETAV (8).

Estos informes pasivos muchas veces presentan problemas de casos falsos positivos o falsos negativos, es decir que muchos de los casos notificados probablemente no se deben al fármaco (o vacuna), mientras que otros pueden no notificarse (6).

Lo anterior confirma la necesidad de un procedimiento que contenga los aspectos fundamentales a tener en cuenta para definir las categorías que se utilizarán en el momento de analizar y clasificar la relación de causalidad de los eventos adversos, que se reportan en el transcurso de la realización de los ensayos clínicos.

Debemos partir de dos aspectos fundamentales: la capacitación de los profesionales que intervienen en la

identificación y descripción del evento adverso, que pueden ser o no los mismos que determinen la relación de causalidad y que el procedimiento de examen de la causalidad tenga calidad.

### La capacitación de los profesionales involucrados

Habitualmente en los ensayos clínicos de vacunas el personal que va a realizar el seguimiento activo y pasivo de los eventos adversos debe ser previamente adiestrado. No cabe duda de que es necesaria una descripción detallada de los eventos adversos, esta información se transcribe en los cuadernos de recogida de datos (CRD) diseñados para recoger y transmitir toda la información de cada sujeto del ensayo clínico, es decir, su estructura permite que sea almacenada en una base de datos, para su posterior procesamiento mediante sistemas informáticos, de ahí la importancia del diseño óptimo de estos documentos (11).

Por norma, para garantizar que los investigadores empleen correctamente esta documentación se entrega un instructivo, se realiza un adiestramiento y se evalúa su comprensión con un ejemplo o prueba piloto a todo el personal del grupo de investigación.

Es recomendable que en el CRD se especifiquen todas las posibles opciones de respuesta a las preguntas que se formulen, es decir, el número de preguntas abiertas debe ser mínimo. Sin embargo, esto que resulta una ventaja para trasladar la información a las bases de datos puede, en ocasiones, hacer más complicado el análisis de causalidad, sobre todo cuando la muestra de voluntarios incluidos en el estudio es muy grande y por ende hay más de un

investigador involucrado en la vigilancia, notificación o registro de los eventos adversos (11).

De ahí que surja la necesidad de añadir un documento al que nuestro grupo le ha llamado formulario clínico, similar pero no necesariamente igual a una historia clínica, en el cual el investigador reflejará en forma de comentario o evolución médica la información adicional relevante, cuando la información está aún fresca en la memoria, que sea útil para el análisis de causalidad de los eventos adversos que se presenten en el transcurso del estudio.

Este documento puede ser muy sencillo o más complejo en dependencia del producto que se investiga y las condiciones del personal o del terreno donde se realiza el EC.

Cuando se realiza un EC a una vacuna que se administra por vía parenteral, todos los síntomas y signos locales se consideran causalmente relacionados. El resto de los eventos adversos serán analizados por una comisión integrada por el investigador especialista y el monitor, donde con relación a la causalidad se debe llegar a dos posibles conclusiones, mutuamente excluyentes:

- ▶ **NO (NR)** puede haber otras causas.
- ▶ **SI (R)** es razonable (previamente observado, o descrito en la literatura, temporalmente asociada, reproducido por la vacunación).

Por ejemplo, el síntoma general fiebre, que se presenta bastante frecuente cuando administramos vacunas (12,13), se puede recoger en el CRD como sigue:

Síntomas Generales	60 min	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Continúa después del día 7?	Fecha del último día del síntoma
Fiebre °C									No ___ Sí ___	___ ___ ___ día mes año
Intensidad	___	___	___	___	___	___	___	___		
Causalidad	NR ___ R	NR ___ R	NR ___ R	NR ___ R	NR ___ R	NR ___ R	NR ___ R	NR ___ R		

Si el síntoma no se ha presentado ningún día, solo es necesario marcar NO en la primera columna de la segunda fila.

Si se presentó se marca SÍ; se anota el dato los días que se presentó y cero en los que no se presentó.

Se refleja (0, 1, 2, 3), según los criterios definidos para categorizar la intensidad en la columna correspondiente de la

tercera fila. Se marca si es NR (no relacionado) o R (relacionado) en la columna correspondiente de la cuarta fila.

En la vigilancia poscomercialización la gama de categorías finales de probabilidad es más amplia, un evento adverso puede concluirse como: cierto o definitivo, probable, posible, condicional o improbable, también se han incluido los términos inclasificable, no evaluable (9, 10).

## La calidad del procedimiento de examen de la causalidad

Una vez que se ha logrado identificar, describir y transcribir el o los eventos adversos en los CRD se pasa al análisis de causalidad.

Para llegar a contestar la pregunta de ¿si la vacuna que se está estudiando en el ensayo clínico ha causado tal efecto?, los decisores pueden tomar diferentes caminos, por lo que obviamente la conclusión final podría variar mucho.

Una forma de contestar a la pregunta “¿ha causado?” es mediante la construcción de un algoritmo. El desarrollo de algoritmos para la evaluación de la causalidad fue intenso en los inicios de la disciplina de la farmacovigilancia (14, 15).

Los algoritmos consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías. Estos algoritmos no solamente mejoran la reproducibilidad y la validez de la causalidad, sino que también ayudan a que estas evaluaciones sean explicables (15).

El número de algoritmos disponible es alto, en algunos casos han sido motivo de evaluación comparativa; la cantidad de preguntas es variable, algunos están orientados a eventos específicos y pueden tener errores (16, 17).

En relación con los EC no encontramos en la literatura un algoritmo que sea el patrón clave para establecer la causalidad y no por esto deja de ser necesario para evitar o ayudar a controlar variables de confusión y mejorar la calidad del procedimiento. Sin embargo es factible diseñarlo partiendo de la metodología utilizada en la evaluación de la causalidad de eventos adversos poscomercialización, que fue el objetivo de este trabajo.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica que nos permitió conocer la definición conceptual y en qué medida ha sido tratado anteriormente este tema por otros investigadores (3, 5-7, 10, 14, 16-18).

Se diseñó una primera propuesta tomando como referencia los algoritmos de causalidad que se utilizan poscomercialización.

Se trazó una estrategia para seleccionar y argumentar los componentes (preguntas y respuestas) que debían ser incluidos, siguiendo un orden lógico.

Se realizó un análisis de forma individual y colectiva, que permitió realizar los ajustes necesarios para la construcción final del algoritmo, por el grupo multidisciplinario de Gerencia Médica del Instituto Finlay, que como expertos en el tema juzgaron críticamente los enunciados y plantearon además los posibles beneficios y la factibilidad para recomendar su aplicación.

Se decidió aplicar una prueba piloto del algoritmo propuesto como metodología para evaluar la causalidad, antes de proceder a su aplicación en nuevos ensayos, utilizando la información retrospectiva de eventos adversos registrados en los CRD en los EC previamente realizados en nuestra Institución, con el objetivo de verificar la validez y confiabilidad, cuyos resultados serán publicados en otro artículo.

## Resultados y Discusión

Finalmente se aprobó por consenso el algoritmo que se muestra en la Figura 2.



Figura 2. Algoritmo para evaluar la causalidad de eventos adversos en los ensayos clínicos de vacunas.

Cada una de las preguntas incluidas en el algoritmo han sido utilizadas de una u otra forma en otros similares, aunque con diferente orden y secuencia de respuesta (10-15).

Comenzar con la asociación temporal o cronológica es básico para lograr la coherencia del análisis, si en esta pregunta la respuesta es positiva, no significa que el acontecimiento necesariamente se deba a la vacuna, por lo cual en el algoritmo la salida sería posiblemente relacionada.

En la pregunta siguiente, descartar la presencia de otras situaciones biológicas previas o concomitantes como enfermedades o sus tratamientos, resulta un indicador valioso para llegar a conclusiones, de hecho esto está contemplado en el diseño del CRD y en el Formulario con más detalles. Esto puede ilustrarse con la fiebre, signo que normalmente acompaña la respuesta inmunitaria de una vacuna pero que también puede deberse a procesos infecciosos coincidentes que estaban en proceso de incubación, por tanto si la respuesta a esta pregunta es negativa, como se puede ver en el algoritmo, la salida sería posiblemente relacionada (12, 13).

La tercera pregunta es esencial, por una parte la cantidad de personas expuestas a una vacuna nueva u otro producto que está pasando por los ensayos clínicos se va incrementando en la medida que se progresa de la Fase I a la III. Si el evento es muy frecuente va a aparecer prácticamente desde el inicio, lo que no será igual si es infrecuente, por lo cual adquiere valor si se presentó o no en el grupo que recibió el placebo. Por otra parte, en la respuesta influye si existe una explicación biológica o mecanismo fisiopatológico que la explique (plausibilidad), por ejemplo, el eritema, dolor e inflamación local son innegablemente efectos locales relacionados con la administración parenteral, las características del inmunógeno y el empleo o no de adyuvantes. Sin embargo, la fiebre --como explicamos antes--, puede o no estar asociada a la respuesta inmune de la vacuna aplicada, por tanto la salida en esta pregunta se complementa con la interrogante que la precede.

En este aspecto, además, hay que tener presente que es posible que el acontecimiento adverso no coincida con los conocimientos previos disponibles de la vacuna que se está evaluando, lo que necesariamente no implica que no puedan producirse acontecimientos nuevos o no esperados, por tanto cuando la respuesta en el algoritmo es negativa, la salida sería posiblemente no relacionada. Si en este caso el evento es grave, lo cual puede lógicamente ocurrir, el ensayo clínico se detiene y el análisis de causalidad no se puede concluir hasta que se hayan realizado todas las investigaciones pertinentes, para lo cual sí existen reglamentaciones nacionales e internacionales.

Por último, el antecedente de ser reportado en la literatura permite confirmar la especificidad de la observación. Muchas veces el ensayo incluye una vacuna combinada que

contiene otras a las que se les conoce su perfil reactogénico por estudios precedentes, o se decide hacer el ensayo clínico a un producto comercializado al que se le han realizado modificaciones en su formulación, por lo que existe el antecedente de los eventos adversos que se presentaban con la vacuna precedente. Cuando la vacuna es totalmente nueva, en los primeros EC la respuesta sería **NO** en las preguntas 3 y 4, pero puede cambiar a **SI** con los resultados que van apareciendo en los ensayos posteriores.

Es importante destacar que cuando la vacuna va a ser aplicada en la población diana, que generalmente son niños sanos muy pequeños, ha pasado por un escalonamiento de edades que aporta una información bastante amplia de los eventos adversos observados en adultos, adolescentes, escolares y preescolares, pero no excluye la posibilidad de que se presenten otros no descritos.

Lo explicado anteriormente justifica que en dependencia de la respuesta afirmativa o negativa de cada pregunta se incluyera en el algoritmo que proponemos, la variante posiblemente relacionada o no en los niveles intermedios, que puede interpretarse erróneamente como una respuesta no categórica, sin embargo se hace necesaria cuando la información recogida de las respuestas precedentes no permiten confirmar ni negar totalmente la relación causal por lo que hay que continuar.

Descartamos dos preguntas que suelen hacerse en otros algoritmos: el efecto observado de la retirada y de la reexposición, debido a que a diferencia de los medicamentos, en el esquema de la administración de muchas vacunas solo se aplica una dosis y cuando se administran dos o más dosis los intervalos suelen ser alejados, un mes como mínimo; por otra parte si el evento es grave o fatal, el sujeto sale del ensayo clínico, ya que éticamente no se justifica exponerlo de nuevo, excepto que se compruebe que no hay relación causal.

La dinámica de los EC amerita tener un procedimiento en función de un análisis de causalidad de los eventos adversos, que sea una herramienta de trabajo factible de utilizar por su sencillez y que su aplicación le consuma poco tiempo a los investigadores, sin afectar la calidad del análisis. La propuesta de algoritmo que presentamos en este artículo puede ser una alternativa útil para aplicar en las instituciones donde se realicen EC de vacunas.

## Referencias

1. Machín D, Day S, Green S, editors. Textbook of Clinical Trials, LTD: John Wiley and Sons; 2004.
2. Hernández A. Fundamentos de los ensayos clínicos. En Moron-Levy. Farmacología General. Ed. La Habana: ECIMED, 2002:44- 53.
3. OPS. Guidelines for Managing Immunization Safety Concerns, junio, 2001.

4. Corretger JM, Aristegui J, Hernández-Sampelayo T. Las recientes imputaciones a las vacunas: interpretación actual. *Revista Vacunas. Investigación y Práctica* 2004;5:87- 91.
5. U.S. Department of Health and Human Services FDA. Center for Biologics Evaluation and Research Guidance for Industry. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials; 2007.
6. OPS. Introducción a los conceptos de causalidad y consideraciones sobre riesgo/beneficio (Módulo V). En: *Vacunación Segura: módulos de capacitación*; 2007. Disponible en: <http://www.paho.org>. Consultado Diciembre 1ro, 2008.
7. Kohl KS, Bonhoeffer J, Steering Committee of The Brighton Collaboration. Safety reporting in clinical trials. *JAMA* 2001, 285(16):2076-78.
8. Peña MM, Triana RT, Menéndez HJ, Mirabal SM, Armesto del Río M, Baró SM, et al. Seguimiento de la reactogenicidad de la vacuna DTP cubana, utilizando dos métodos paralelos. *VacciMonitor* 2005,14(1):10-20.
9. Zapata MA. Farmacovigilancia. En: Morón RFJ, Levy RM, eds. *Farmacología general*. Ciudad de La Habana: ECIMED; 2002. p. 139-146.
10. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R, et al. Vigilancia de la seguridad de las vacunas: evaluación de las notificaciones de episodios adversos por un comité consultivo de expertos. *Boletín de la OMS (Recopilación de artículos)* 2003;3:51-57.
11. Mc Fadden E. Management of data. In: *Clinical trials*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1997.
12. Kohl KS, Marcy SM, Blum M, Connell JM, Dagan R, Hansen J, et al. Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39(3):389-94.
13. Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, Nalin D , Blume M, Connell JM, et al. The Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004; 22:551-556.
14. Kramer MS, Levental JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions, I: background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979;242:623-632.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.
16. Said B, Picot MC, Dumas F, Demoly. Accuracy of a Pharmacovigilance Algorithm in Diagnosing Drug Hypersensitivity. *Reactions Arch Intern Med* 2005;165:1500-1505.
17. Daniel JM. Comparison of the three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *Am. J Hosp Pharm* 1986; 43:1709-14.
18. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJM., Dekker CL, et al. An Algorithm for Treatment of Patients With Hypersensitivity Reactions After. *Vaccines Pediatrics* 2008;122(3):771-777.

## **Proposal of an algorithm to assess causality of adverse events in vaccine clinical trials**

### **Abstract**

During clinical trials it is common to appoint a commission which is in charged of assessing the causality of adverse events which are reported and transcribed to the collection data logbooks. To be able to answer the question: “Does the vaccine under study cause an adverse event.?” different pathways could be taken by decision makers, so it is obvious that the final conclusion could vary too much and a poorly assessment can generate mistaken conclusions. That confirms the need of having a procedure to define which categories must be used to analyze and to classify the relation of causality. To create an algorithm is one answer to the question. We reviewed the literature and did not find any algorithm which could be considered a “master key” to set or to reject causality, so this paper aims at designing an algorithm beginning with the international methodology used in post commercialization. A first proposal was designed which was individually and collectively analyzed by the multi-disciplinary group of the Medical Management from Finlay Institute. Finally, the proposed algorithm was approved by consensus, which could be useful to apply in clinical trials inside and outside of the institution.

**Keywords:** Causality, Clinical trials, Adverse events, Vaccines, Algorithm, Data logbook.

*Recibido: Agosto 2008.*

*Aprobado: Octubre 2008*