

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

## contenido

### artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Anna López titulado [Aspectos prácticos en la evaluación de ensayos clínicos con vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas.](#)

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#) y [bioética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

### noticias

[Publicación del Registro Europeo de Ensayos Clínicos.](#)

### foros *ICB digital*

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

### próximo número

[nº 71 - abril de 2011](#)



## Investigación clínica y bioética

# Aspectos prácticos en la evaluación de ensayos clínicos con vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas

Practical aspects for the assessment of clinical trials with prophylactic vaccines against infectious diseases

Anna López <sup>a,\*</sup> y Eva Montané <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Fundació Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 22 de septiembre de 2010

Aceptado el 23 de septiembre de 2010

On-line el 15 de octubre de 2010

## Introducción

Las vacunas son productos biológicos complejos y heterogéneos que contienen sustancias antigenicas capaces de inducir inmunidad específica, activa y protectora contra el agente infeccioso, toxinas u otros tipos de antígenos. Las vacunas profilácticas frente a agentes infecciosos pueden contener microorganismos inactivados química o físicamente, microorganismos vivos atenuados o avirulentos o extractos de antígenos que provienen de los organismos o que se producen por técnicas de recombinación de ADN.

La investigación en vacunas está en proceso de expansión, tal y como muestra la evolución anual del registro de nuevos ensayos clínicos con vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (la media del número de nuevos estudios por año entre 1987 y 1993 fue de 3,9; mientras que entre 1994 y 2000 fue de 10,7)<sup>1</sup>.

El desarrollo clínico de las vacunas también presenta particularidades respecto al desarrollo de otros fármacos. Así, la caracterización del perfil farmacocinético en las vacunas suele tener escasa relevancia, mientras que la farmacodinamia (capacidad antigenica o inmunogenicidad) es un aspecto clave en su desarrollo. Además, la dificultad para demostrar la eficacia protectora de la vacuna a partir de estudios formales de eficacia comporta obtener datos de efectividad únicamente después de su comercialización. A diferencia de la mayoría de fármacos, las vacunas profilácticas se administran a población sana, en muchos casos a niños, para prevenir la eventual

adquisición de una determinada enfermedad y dado que no hay un objetivo terapéutico, se limita el concepto de lo que es aceptable en cuanto a la tolerabilidad y toxicidad.

Dado que los aspectos básicos metodológicos y estadísticos del diseño de los ensayos clínicos con vacunas no difieren de los del resto de medicamentos, la mayoría de guías metodológicas de consulta habitual para la evaluación de ensayos clínicos disponibles (como las publicadas por agencias reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento [EMA] o las guías de la International Conference of Harmonization [ICH]<sup>2</sup>) son también aplicables a los ensayos clínicos con vacunas. No obstante, algunos de estos aspectos pueden plantear dificultades y requerir conocimientos específicos, como por ejemplo, la evaluación de la respuesta inmunológica, de la interferencia inmune que puede producirse al administrar simultáneamente vacunas diferentes o vacunas combinadas o el papel de los adyuvantes, entre otros.

Organismos como la EMA, la Food and Drug Administration (FDA) o la OMS han desarrollado guías como instrumentos de apoyo para el diseño de los programas de desarrollo clínico de nuevas vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas<sup>3-5</sup>. Las guías de la FDA y de la EMA están dirigidas fundamentalmente a orientar a los investigadores y/u organizaciones (públicas o privadas), interesados en el desarrollo de vacunas para su posterior autorización, en el correcto diseño del plan de desarrollo clínico del producto y en el cumplimiento de los requisitos reguladores fijados por dichas agencias. En cambio, la guía de la OMS pretende ser una guía flexible dirigida a agencias reguladoras nacionales, compañías farmacéuticas, investigadores clínicos y a las personas que revisan los protocolos de ensayos clínicos para proteger la seguridad de los sujetos participantes, como los

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [amllopez.germanstrias@gencat.cat](mailto:amllopez.germanstrias@gencat.cat) (A. López).

miembros de los comités de ética. Se recomienda la lectura combinada de las distintas guías disponibles para una mayor optimización.

En este artículo se detallan las particularidades metodológicas de los ensayos clínicos con vacunas profilácticas que los diferencian de los otros medicamentos, con el objetivo de facilitar una idónea evaluación crítica en el proceso de revisión de los protocolos. No se contemplan los aspectos relacionados con vacunas terapéuticas, productos de terapia génica basados en vectores víricos, vacunas antitumorales ni anti-idiotípico (incluyendo anticuerpos monoclonales utilizados como inmunógenos).

## Generalidades y conceptos relativos a las vacunas

A continuación se detallan las generalidades y los conceptos relativos a las vacunas que se han considerado relevantes para el diseño y la evaluación de ensayos clínicos.

**Adyuvantes o potenciadores inmunológicos.** Son sustancias inmunoestimuladoras que se utilizan para intensificar la respuesta inmunitaria y obtener una mayor cantidad de anticuerpos con menor cantidad de antígeno. La actividad adyuvante es el resultado de múltiples factores y la respuesta inmune obtenida con un antígeno no puede ser extrapolada a otro distinto. Distintos antígenos pueden requerir diferentes adyuvantes.

En los últimos años, el interés en el desarrollo de nuevos adyuvantes ha ido en aumento, principalmente debido a la escasa capacidad antigénica de la mayoría de las vacunas. Los adyuvantes más comúnmente empleados en vacunas de uso humano han sido las sales de calcio y de aluminio (hidróxido o fosfato). La toxicidad de adyuvantes desarrollados en el pasado ha comportado la regulación adecuada del desarrollo de nuevos adyuvantes y el uso de los ya autorizados<sup>6</sup>. La EMA ha publicado una guía específica que contempla los aspectos fundamentales de calidad y de farmacología clínica y preclínica relativos al desarrollo de nuevos adyuvantes<sup>7</sup>.

**Definición de los casos de infección.** El resultado de los ensayos de protección clínica depende en gran medida de la definición que se haga del caso y de la sensibilidad y especificidad en su detección. Por ello, se deberían discutir en el protocolo las consecuencias de utilizar diferentes definiciones o métodos de detección y elaborar una definición de caso antes de cualquier evaluación de la eficacia de la vacuna. Cuando el diagnóstico se basa en criterios clínicos, estos deben ser justificados y validados. Cuando la infección primaria no se manifiesta clínicamente (como el virus del papiloma humano), pero se sabe que el patógeno puede persistir en el organismo y causar enfermedad tardía, pueden utilizarse otros marcadores para predecir la progresión hacia la forma clínica de la enfermedad (como los cambios histológicos en el cuello del útero, que se sabe que son precursores de neoplasia maligna, en el caso de las vacunas contra el virus del papiloma humano).

**Detección de los casos de infección.** La duración del período para la identificación de casos durante el estudio debe ser determinada en función de las características de la enfermedad (por ejemplo, los meses de otoño e invierno en el caso de la vacuna antigripal epidémica). Es importante monitorizar los sujetos a intervalos regulares para detectar las infecciones clínicamente no aparentes. La confirmación de los casos mediante identificación del antígeno es habitualmente necesaria. Los métodos de laboratorio utilizados para la detección y confirmación de los casos deben ser validados y aplicados durante todo el período del estudio y en todos los centros por igual y deben ser los mismos en vacunados que en no vacunados.

**Eficacia protectora absoluta.** Porcentaje de reducción en la tasa de incidencia en individuos vacunados en comparación con

los no vacunados. El comparador puede ser la ausencia de intervención, un placebo o una vacuna alternativa sin eficacia conocida sobre la enfermedad en estudio.

**Eficacia protectora relativa.** En los casos en los que no es posible o ética la administración de placebo ni la ausencia de intervención en alguno de los grupos, se puede evaluar la eficacia de la vacuna comparándola con otra vacuna autorizada frente a la misma infección.

**Fallo de vacunación.** Una vez confirmado un caso de infección, es necesario valorar si representa un verdadero fallo de la vacuna. Podrán ser considerados como fallos verdaderos los sujetos que, después de completar toda la serie de inmunización primaria, presenten un evento definitorio de fallo más allá de un número especificado de días después de la última dosis.

**Inmunogenicidad o capacidad antigénica.** La inmunogenicidad se define como la capacidad de la vacuna de generar respuesta inmune al antígeno. Su caracterización es un aspecto crítico de todo el desarrollo clínico de la vacuna y requiere una cuidadosa evaluación, incluyendo el tipo de respuesta (humoral o mediada por células), su cantidad y su calidad.

**Interferencia inmune.** La interferencia entre la respuesta inmune producida por antígenos diferentes puede presentarse durante la administración concomitante de más de una vacuna (independientemente de la vía de administración) o de vacunas combinadas y su principal riesgo es su efecto sobre la seguridad, aunque también puede tener efectos sobre la inmunogenicidad:

- **Administración concomitante de vacunas:** el riesgo de interferencia inmune se presenta principalmente durante la infancia, ya que es inevitable la administración concomitante de vacunas. En estos casos, antes de la autorización, deberían obtenerse datos inmunológicos y de seguridad de la administración simultánea de la nueva vacuna con al menos un tipo de las vacunas autorizadas que probablemente vayan a ser administradas al mismo tiempo. En caso de detectarse una interferencia clínicamente significativa o un incremento inaceptable de efectos adversos, deberían estudiarse los intervalos mínimos entre las inmunizaciones que eviten dichos problemas.

- **Vacunas combinadas (o vacunas multivalentes):** contienen en la misma formulación dos o más antígenos dirigidos a prevenir diferentes enfermedades o una sola enfermedad producida por diferentes serotipos del mismo microorganismo. El principal objetivo de un ensayo clínico con vacunas combinadas debe ser evaluar la eficacia de cada componente de la vacuna y la seguridad de la combinación, independientemente de si los componentes individuales de la vacuna son experimentales o estaban previamente comercializados. La inmunogenicidad y la seguridad de una nueva combinación deben ser comparadas con los efectos de la administración simultánea, pero por separado, de los componentes individuales. Cuando las concentraciones de anticuerpos después de la administración de una vacuna combinada son menores que los observados después de la administración separada de los componentes individuales, debe demostrarse que estos hallazgos no son clínicamente relevantes. Cualquier cambio en la dosis o en la pauta habitual de los componentes individuales en su uso combinado debe ser justificado.

Para estudios con vacunas combinadas consistentes en diferentes cepas o serotipos de la misma especie de patógeno, la variable principal de eficacia clínica debe ser la prevención de la enfermedad causada por cada una de las diferentes cepas o serotipos. El ensayo debe disponer de suficiente poder para llevar

a cabo análisis separados de las cepas o serotipos identificados como relevantes para la salud pública por su prevalencia en una determinada área. La adecuación de la cobertura proporcionada por los componentes individuales de la vacuna en la población diana debe ser justificada cuando las vacunas multivalentes no cubren todos los serotipos de la enfermedad (como la vacuna antineumocócica conjugada) y deben aportarse datos epidemiológicos que apoyen las cepas seleccionadas.

**Memoria inmunológica.** Tras el primer contacto con un antígeno se produce la activación de una población de linfocitos B y T específicos (células de memoria) capaces de producir un rápido incremento en la producción de anticuerpos y de la actividad efectora de las células T tras un segundo contacto con el patógeno. Con la vacunación se pretende obtener memoria inmunológica, sin embargo, en la mayoría de los casos se requiere más de una dosis de un antígeno para lograr la memoria inmunológica y una protección continua contra la infección.

**Nivel de anticuerpos seroprotector.** Nivel de anticuerpos que se correlaciona con protección frente a la enfermedad. Para su determinación se requiere la identificación de un nivel de anticuerpos que es alcanzado por la mayoría de sujetos vacunados y no lo es por la mayoría de no vacunados y que se correlaciona con la prevención de la enfermedad. Para antígenos nuevos, la determinación de los niveles de seroprotección de la vacuna debe ser uno de los objetivos de los ensayos de eficacia clínica en fase III.

**Pauta primaria de vacunación.** Primera serie de vacunaciones administradas dentro de un período establecido (con un intervalo entre dosis inferior a 6 meses). Para algunos agentes patógenos, una disminución de anticuerpos por debajo del nivel seroprotector no indica necesariamente la pérdida de la protección si la memoria inmunológica ya se había obtenido. En cambio, para los patógenos que pueden causar enfermedad invasiva rápidamente después de la colonización, puede ser necesario mantener un cierto nivel de anticuerpos circulantes mediante la administración de una «dosis de refuerzo» de la vacuna, que para inducir protección a largo plazo debe administrarse al menos 6 meses después de la pauta primaria de vacunación.

**Reactogenicidad.** Capacidad de la vacuna de producir reacciones adversas.

**Respuesta inmune cruzada o protección cruzada.** Puede ocurrir cuando una vacuna contiene uno o más antígenos que pueden suscitar una respuesta de anticuerpos que reaccionen con otros antígenos. Puede tener un efecto beneficioso cuando los antígenos incluidos en la vacuna proporcionan protección cruzada contra cepas o serotipos de la misma especie de patógeno no incluidos en la vacuna, como ocurre por ejemplo con las vacunas antineumocócicas. En cambio, pueden tener un efecto pernicioso si muestran reacción cruzada contra antígenos propios del individuo. Los estudios de vacunas con potencial protección cruzada deberían planificar análisis secundarios de las tasas de infección debidas a serotipos o cepas no incluidos en la vacuna, mientras que el análisis primario se debe centrar en los serotipos o cepas que sí se incluyen en la vacuna.

## Fases del desarrollo clínico

### Fases iniciales (estudios de fase I y de fase II)

Antes de iniciar el programa de desarrollo clínico, se deben evaluar adecuadamente todos los datos disponibles sobre parámetros de inmunogenicidad, eficacia o seguridad obtenidos a partir de los estudios realizados en modelos animales apropiados. Deben llevarse a cabo estudios de toxicidad de dosis única y de dosis repetida (incluso si solo va a administrarse una única dosis

en la fase clínica) al menos en una especie animal, que debe ser justificada adecuadamente<sup>8</sup>.

Los estudios de fase I se llevan a cabo para definir el perfil de toxicidad de la vacuna, su reactogenicidad local o sistémica, la forma de administración, la dosis y el esquema iniciales y fundamentalmente para obtener información preliminar sobre su capacidad de generar respuesta inmunológica. Suelen ser estudios con pocos participantes (habitualmente en sujetos sanos e inmunocompetentes), abiertos y no controlados. En general, es recomendable monitorizar a los vacunados durante un corto período de tiempo en el centro de investigación, hospital de día o en el domicilio.

En los estudios de fase II, las variables analizadas pueden ser similares a las de la fase I. Los estudios de farmacocinética no suelen ser necesarios ya que no aportan información útil acerca de la dosis apropiada, a menos que se precise investigar una nueva vía de administración o nuevos adyuvantes o excipientes.

**Evaluación de la inmunogenicidad.** La evaluación de la farmacodinamia es un aspecto crítico de la fase II. Un único estudio puede analizar diferentes aspectos, pero a menudo se requiere más de un ensayo para obtener datos definitivos. Debe investigarse la calidad y la cantidad de la respuesta inmune (humoral o mediada por células) de acuerdo con las propiedades conocidas o supuestas del antígeno. De ser posible, la respuesta inmune a la vacuna debería ser comparada con la observada como resultado de la infección natural.

Para nuevos antígenos, la caracterización de la respuesta inmunológica humoral debería incluir:

- Determinación de la cantidad, clase, subclase y función (neutralizadora, bactericida u opsonizante) de anticuerpos específicos.
- Exploración de la relación entre anticuerpos funcionales y no funcionales.
- Descripción de la cinética de la respuesta (tiempo hasta el inicio, persistencia de anticuerpos, tasa de seroconversión o inducción de memoria inmune).
- Calidad de la respuesta de los anticuerpos (especificidad, afinidad, activación del complemento o reconocimiento de epitopos).
- Formación de anticuerpos cruzados o inmunocomplejos.
- Factores inmunológicos del huésped que pueden influir en la respuesta inmune (prematuridad, anticuerpos maternos, estado nutricional, factores genéticos, enfermedades coexistentes, inmunosupresión o exposición previa al agente infeccioso).
- Otros factores que puedan influir en la activación de la inmunidad natural, como el uso de adyuvantes.

La caracterización del componente celular de la respuesta inmunológica es esencial para algunos tipos de antígenos. No obstante, es difícil establecer una correlación entre la respuesta celular y la eficacia protectora de la vacuna.

**Población de los estudios.** La respuesta inmune puede depender de diversos factores del sujeto, por lo que deberían ser excluidos los sujetos con vacunaciones recientes, en tratamientos prolongados con antibióticos y/o con inmunidad alterada (inmunodeficiencias, inmunosupresión y/o prematuridad). La presencia de anticuerpos maternos y la exposición previa al agente infeccioso también deben ser tenidas en cuenta.

**Variables de resultado.** La principal dificultad en los estudios de inmunogenicidad es seleccionar la variable principal de valoración y definir cuándo las diferencias son clínicamente relevantes. Si se dispone de niveles de seroprotección

establecidos, el criterio de valoración principal para comparar la respuesta inmune debería ser la «tasa de seroprotección» (porcentaje de pacientes con niveles de seroprotección). Cuando el nivel de anticuerpos seroprotector no es conocido, puede utilizarse la «tasa de seroconversión» (proporción de pacientes que alcanzan un nivel de anticuerpos preestipulado). La tasa de no respondedores también debe ser evaluada. También pueden seleccionarse otros parámetros como las medias geométricas de los títulos o las concentraciones de anticuerpos.

**Estudios de búsqueda de dosis.** La dosis y la forma de administración deben ser evaluadas en relación con los parámetros de inmunogenicidad. Debe estudiarse la menor cantidad de antígeno que induce una respuesta inmune protectora (si esta es conocida). Si no se sabe lo que podría constituir una respuesta adecuada, es muy importante evaluar los niveles de antígeno por encima de los cuales no hay ningún incremento apreciable en la respuesta.

**Determinación de la pauta primaria de vacunación.** La planificación de estos estudios debe tener en cuenta la naturaleza de los antígenos, la población objetivo (por ejemplo, niños, viajeros, personas de edad avanzada), el perfil cinético de la respuesta de anticuerpos y las recomendaciones oficiales aplicables a las pautas de inmunización. Para las vacunas de uso infantil no es necesario estudiar cada posible calendario de uso. Para los viajeros pueden explorarse diferentes esquemas en función de su uso (por ejemplo, calendarios de inmunización acelerada para quienes tienen que viajar de forma inminente). En cualquier caso, la extrapolación de los datos obtenidos en estudios con una determinada pauta o población a otras exige una justificación científica.

**Persistencia de la protección y necesidad de dosis de refuerzo.** Para las vacunas que formarán parte de programas de vacunación sería recomendable un seguimiento mínimo de los sujetos de un año a partir de la última dosis. En ocasiones, pueden utilizarse modelos matemáticos para ayudar a predecir la necesidad de una o más dosis de refuerzo. Los datos de eficacia e inmunológicos necesarios para recomendar la administración de dosis de refuerzo a menudo solo pueden ser obtenidos durante el período postautorización.

#### *Estudios de fase III o estudios pivotales de eficacia*

En un escenario ideal, la eficacia de la vacuna debe ser demostrada antes de la autorización, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y basado en una variable de resultado clínica<sup>9</sup>. Sin embargo, existen situaciones en que llevar a cabo un estudio de eficacia formal no sea factible o necesario:

- Si la infección que se pretende prevenir o su tasa de incidencia es extremadamente baja (por ejemplo, por una inmunización generalizada con una vacuna comercializada previamente).
- Cuando se conocen los parámetros serológicos que se correlacionan con protección.
- Cuando no se conocen los niveles inmunológicos de protección, se puede evaluar la eficacia mediante la comparación de las respuestas inmunológicas con las observadas en estudios anteriores de vacunas similares con una eficacia protectora demostrada.

**Variables de resultado.** La eficacia se determina con el porcentaje de reducción en la tasa de incidencia de la enfermedad (según definición de caso) en los individuos vacunados respecto a los no vacunados, expresado, por ejemplo, como riesgo relativo o razón de riesgos. No obstante, la respuesta inmunológica puede

utilizarse como variable subrogada para demostrar la eficacia clínica de vacunas que contienen un antígeno conocido cuyo nivel de anticuerpos protector esté bien establecido.

**Tamaño de la muestra.** A diferencia de los ensayos clínicos de inmunogenicidad, que no suelen requerir un gran número de sujetos, los ensayos de eficacia basados en variables clínicas requieren muestras muy grandes, del orden de miles de participantes en cada grupo. El tamaño será menor cuanto mayor sea la tasa de incidencia de la enfermedad en la población.

**Elección del comparador.** Si existen dudas éticas respecto a la administración de placebo para demostrar la eficacia protectora absoluta, puede ser necesario que el grupo control no reciba tratamiento. En este caso, es imprescindible que las personas que administren la vacuna no estén implicadas en la evaluación de la eficacia. Cuando no se considera éticamente aceptable dejar un grupo sin intervención o bien se dispone de una vacuna autorizada para la misma infección, puede demostrarse la eficacia relativa respecto a esta.

#### *Estudios de fase IV (postautorización)*

Después de la comercialización de la vacuna debe determinarse su efectividad en la población en las condiciones de uso autorizadas, especialmente cuando no se han podido realizar estudios formales de eficacia protectora en el período preautorización. La efectividad puede ser estimada fundamentalmente a partir de estudios de cohortes prospectivos y de estudios de caso-control, entre otros<sup>10</sup>.

Los estudios de efectividad miden la protección directa e indirecta (es decir, la protección de los individuos no vacunados por los individuos vacunados) y pueden mejorar el conocimiento sobre el uso más apropiado de la vacuna (edad idónea para la vacunación o administración simultánea con otras vacunas). Los efectos de la vacunación en la población dependen de su cobertura y de su eficacia intrínseca en prevenir la enfermedad.

Con los estudios postautorización se pretende garantizar fundamentalmente la seguridad de la vacuna, relacionada con las características intrínsecas y/o de la respuesta individual. Para obtener una adecuada monitorización de la seguridad, debe diseñarse un plan de gestión de riesgos de acuerdo con las autoridades competentes de la Unión Europea y siguiendo la legislación vigente y las guías de farmacovigilancia<sup>11</sup>.

La implementación de un programa de inmunización en una población requiere habitualmente el desarrollo de un plan estructurado de «serovigilancia» (determinaciones de anticuerpos específicos en la población o subpoblación) para identificar cambios en la epidemiología de la enfermedad en dicha población a lo largo del tiempo. Este plan debería ser presentado en el momento de la autorización de comercialización de la vacuna o de la implementación del programa de vacunación y debería incluir el análisis de los casos de fallo de la vacuna, de los posibles riesgos causados por el programa de inmunización (como el desplazamiento de la enfermedad por serotipos no incluidos en la vacuna) y de la necesidad de nuevas estrategias de inmunización.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha difundido un plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas que se complementa con los planes de gestión de riesgos definidos por la Unión Europea. Pretende contribuir a la identificación y evaluación de los riesgos asociados a las vacunas pandémicas<sup>12</sup>.

#### **Seguridad**

El perfil de seguridad debe ser representativo de, y predictivo para, la población diana. Se debe incluir la evaluación de las

reacciones locales del sitio de inyección (como dolor, induración y eritema) y de las reacciones sistémicas (como fiebre, náuseas, cefalea y anafilaxia), tanto en el momento de la vacunación como en determinados tiempos tras su administración. Para la monitorización de la seguridad de la vacuna se han propuesto escalas de categorización de los acontecimientos adversos observados durante el desarrollo del ensayo clínico. Así, las reacciones adversas locales incluyen dolor, molestia, eritema e induración, que se categorizan en leves (grado 1), moderadas, graves o ponen en peligro la vida del paciente (grado 4)<sup>13</sup>. En vacunas administradas a niños, las reacciones deben ser notificadas tanto por los padres como por el personal sanitario (investigador o enfermería).

Cabe destacar que la *Brighton Collaboration*<sup>14</sup> ha publicado guías con el objetivo de definir, recoger y analizar los casos de determinados acontecimientos adversos relacionados con las vacunas (como por ejemplo las reacciones locales<sup>15</sup>, la induración en el sitio de inyección<sup>16</sup> o la anafilaxia<sup>17</sup>).

Los métodos para la recogida de los datos sobre seguridad se deben especificar detalladamente, incluyendo los intervalos de recogida y la duración total del seguimiento. Dado que la mayoría de los efectos adversos de las vacunas suelen aparecer en los primeros días tras la administración de cada dosis, se recomienda recoger la información de cualquier acontecimiento adverso que ocurra en los 5–7 primeros días. La recogida de los acontecimientos tardíos (hasta los 14 días tras la dosis o hasta la siguiente dosis en administraciones de dosis múltiples) se puede obtener por contacto telefónico.

La valoración de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y la vacuna debe utilizar categorías estandarizadas de causalidad. Los acontecimientos adversos se categorizarán según su origen en<sup>18</sup>:

- Producidos por las características intrínsecas de la vacuna o por la respuesta individual.
- Desencadenados por la vacuna, es decir, que la vacuna actúe como gatillo de un acontecimiento, aunque probablemente podría ocurrir en un tiempo posterior.
- Producidos por los errores administrativos, de dosis u otros tipos de errores.
- Coincidentes, es decir, relacionados temporalmente pero no debidos a la inmunización.

Para la evaluación de acontecimientos adversos frecuentes (con incidencias de hasta 1/100 de los sujetos vacunados) se requieren aproximadamente unos 300 sujetos por grupo de comparación. Para determinar acontecimientos adversos infrecuentes (con incidencias entre el 1/100 y el 1/1.000) en vacunas nuevas se requieren como mínimo 3.000 sujetos expuestos. Cuando el perfil de seguridad varíe en función de la subpoblación vacunada o bien tras la administración de dosis consecutivas, será necesario obtener suficientes datos para detectar al menos acontecimientos adversos infrecuentes en distintos subgrupos antes de su autorización.

## Conclusión

La investigación en vacunas está en proceso de expansión, por lo que cada vez hay más ensayos clínicos que evalúan la eficacia y/o la seguridad de nuevas vacunas. Los ensayos clínicos con vacunas presentan algunas particularidades que pueden plantear dificultades añadidas a la hora de evaluar sus aspectos éticos y metodológicos. Una de las principales limitaciones en el desarrollo de una vacuna es la imposibilidad para demostrar, antes de la comercialización, su eficacia en un ensayo clínico controlado y

aleatorizado, lo que conlleva la necesidad de definir variables inmunológicas relevantes. La elección de la variable inmunológica utilizada como variable subrogada de eficacia requiere una justificación científica apropiada. Con la finalidad de facilitar tanto el desarrollo clínico de nuevas vacunas como la evaluación de la eficacia y de la seguridad de los sujetos participantes, algunas agencias reguladoras de medicamentos y la OMS han elaborado guías metodológicas. Las dos guías en las que se basa la información expuesta en este artículo son la de la EMA (publicada en 2006) y la de la OMS (2004). En nuestra opinión, ambas guías son útiles, recomendables y complementarias. Si bien la guía de la EMA enfoca su contenido en cuatro apartados principales que incluyen los estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos, la eficacia, la efectividad y la seguridad; la guía de la OMS, en cambio, orienta su contenido en función de las fases (de la I a la IV) de desarrollo clínico del estudio. La complementariedad de ambas guías viene favorecida por el hecho de que la guía de la EMA ha realizado grandes cambios en cuanto al orden, títulos y contenidos de las distintas secciones en comparación con la versión previa del año 1999, que seguía aproximadamente la misma estructura que la mencionada guía de la OMS. Además, la inclusión de otros aspectos relevantes como la interferencia inmune o la protección cruzada ha completado los aspectos necesarios para el desarrollo adecuado de nuevas vacunas.

## Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a los comités éticos de investigación clínica. El objetivo de la ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>). Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar, Roche Farma y Astra Zeneca.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Robertson SE, Mayans MV, El-Hussein A, Clemens JD, Ivanoff B. The WHO Vaccine Trial Registry. *Vaccine*. 2002;20:31–41.
2. ICH efficacy guidelines. [consultado 30/8/2010]. Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html>.
3. Guideline on clinical evaluation of new vaccines. London, 19 October 2006. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005.
4. Guidance for Industry. General principles for the development of vaccines to protect against global infectious diseases. FDA, September 2008. [consultado 30/8/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm078379.pdf>.
5. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Geneva, World Health Organization 2004 (WHO Technical Report Series No. 924).
6. Sesardic D. Regulatory considerations on new adjuvants and delivery systems. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 2). S2–86–87.
7. Guideline on adjuvants in vaccines for human use. London, 20 January 2005 EMEA/CHMP/VEG/134716/2004.
8. Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. London, 17 Dec 1997. CHMP/SWP/465/95.
9. Broome CV. Vaccine efficacy determination. *NIPH Ann*. 1991;14:219–21.
10. Farrington CP, Miller E. Vaccine trials. *Mol Biotechnol*. 2001;17:43–58.
11. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human use (EMEA/CMP 96286/2005). [consultado 30/8/2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf>.
12. Plan de Farmacovigilancia de las vacunas pandémicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 14 de octubre de 2009 (versión 3.2). [consultado 4/6/2010]. Disponible en: [http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/planVacunasPandemicas\\_gripeA\\_H1N1.pdf](http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.pdf).

13. Guidance for Industry. Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. FDA, September 2007. [consultado 30-8-2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091977.pdf>.
14. The Brighton Collaboration. Finalized case definitions and guidelines. [consultado 19/8/2010]. Disponible en: <https://brightoncollaboration.org/public/resources/case-definitions.html>.
15. Gidudu J, Kohl KS, Halperin S, Hammer SJ, Heath PT, Hennig R, et al. A local reaction at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2008;26: 6800–13.
16. Kohl KS, Walop W, Gidudu J, Ball L, Halperin S, Hammer SJ, et al. Induration at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007;25:5839–57.
17. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007;25:5675–84.
18. Moreno MC, Amat J, Moya MC, Cruz S. Reacciones adversas producidas por vacunas infantiles. Alergol Inmunol Clin. 2005;20:51–63.

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Golomb BA, Erickson LC, Koperski S, Sack D, Enkin M, Howick J. What's in placebos: who knows? Analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2010;153:532-5.

En este estudio se analizó con qué frecuencia se describió la composición del placebo en los artículos publicados sobre ensayos clínicos controlados con placebo en cuatro grandes revistas (NEJM, JAMA, Lancet y Annals of Internal Medicine).

La mayoría de los artículos no ofreció información sobre la composición del placebo. Esta falta de información fue todavía más frecuente para los preparados de placebo para administración por vía oral, comparados con los preparados inyectables.

- Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Elie AA, Mejza F, et al. The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomized controlled trials: systematic reviews. *BMJ* 2011, 4 abril:1-8.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la financiación de ensayos clínicos sobre la publicación de subanálisis de los mismos. Para ello se seleccionaron 469 ensayos publicados en 118 revistas clínicas. Se analizaron los factores que determinan la publicación o no, de análisis de subgrupos. Los ensayos publicados en una revista de elevado factor de impacto, no quirúrgicos, y con un mayor tamaño de muestra, se asociaron de manera positiva a una mayor publicación de análisis de subgrupos. También se observó una asociación con el hecho de estar financiados. Esta asociación fue diferente en función de la significación estadística de los resultados. Los ensayos financiados por la industria, y con resultados no significativos mostraron mayor tendencia a presentar análisis de subgrupos, que los ensayos con financiación no comercial. Los autores concluyen que los análisis de subgrupos de ensayos clínicos comerciales deben ser valorados, por tanto, con precaución.

- Petrou S, Gray A. Economic evaluation alongside randomised controlled trials: design, conduct, analysis, and reporting. *British Medical Journal* 2011;342:d1548.

La evaluación económica implica el análisis comparativo de los costes y las consecuencias de distintos programas o intervenciones. Los ensayos clínicos (EC) aleatorizados son a menudo un instrumento utilizado en esta evaluación económica y es frecuente que las autoridades financieras exijan que los EC tengan incorporados un estudio del coste-efectividad. El artículo se centra principalmente en el análisis del coste efectividad incremental, es decir, cuánto cuestan los beneficios que obtenemos de una intervención respecto a otra. Los autores analizan los aspectos más importantes de las evaluaciones económicas basadas en EC con datos individuales de pacientes, tanto en relación al diseño (consideración del tipo de diseño del EC más o menos pragmático), al desarrollo del estudio (definición de la perspectiva del análisis, determinación de las fuentes de información utilizadas, definición de las unidades de costes y las medidas de efectividad), el análisis (especificación de la tasa de descuento tanto en los costes como en los datos de efectividad cuando existe un seguimiento mayor a un año, inclusión de un análisis de sensibilidad), y la publicación de los resultados.

- Resnik DB, Koski G. A national registry for healthy volunteers in phase 1 clinical trials. *JAMA* 2011; 305:1236-7.

Cada año miles de personas participan en ensayos clínicos en fase I para ganar dinero. Muchos pacientes participan en estudios diferentes. Si no se respetan unos períodos de lavado adecuados existe el riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas peligrosas para el paciente. Además, como el objetivo principal de estos estudios suele ser la seguridad, también hay un riesgo de obtener datos sesgados en relación a la información del fármaco evaluado. Para evitar estos riesgos los autores proponen la creación de bases de datos que recojan información de los voluntarios que participan en estos estudios. Estas bases de datos podrían ser administradas por instituciones sanitarias como la FDA o el NIH y financiadas por los promotores de los estudios. Se comentan las experiencias de algunos países como Francia o Reino Unido.

- Fleming TR . Addressing Missing Data in Clinical Trials. *Ann Intern Med*, 2011;154:113-117.

La fiabilidad y la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos pueden reducirse sustancialmente por los datos perdidos o “missings”. Las aproximaciones utilizadas con frecuencia para hacer frente a estas limitaciones (como los ajustes al alza del tamaño de la muestra o métodos simplistas para el manejo de datos perdidos, incluyendo el arrastre de la última observación realizada, de casos completos o el análisis del peor caso) suelen ser insuficientes. Aunque los métodos de imputación racional pueden ser útiles para tratar los datos perdidos después de que se han producido, estos métodos dependen de supuestos no comprobados. De esta forma, el enfoque preferido, y a menudo el único aceptable, para hacer frente a los datos perdidos es su prevención. Algunas ejemplos de estrategias que pueden ayudar a reducir la incidencia de datos perdidos: (1) Los protocolos deben distinguir de forma más clara las razones para considerar a un paciente como “fuera del tratamiento del estudio” (incumplimiento) vs “fuera del estudio” (perdido). (2) El seguimiento no debería ser interrumpido si no hay una “revocación del consentimiento” bien caracterizada. (3) El proceso de consentimiento informado debe alertar claramente a los pacientes de los efectos negativos que puede tener la recogida incompleta de resultados sobre la integridad y credibilidad del ensayo. (4) Los protocolos deben especificar las normas de funcionamiento para conseguir una elevada calidad en la realización del ensayo, incluyendo los referidos a la recogida de datos. (5) Los estudios deberían incluir sólo aquellos investigadores que se comprometen a seguir a todos los pacientes hasta la muerte o la recogida de todos los resultados del ensayo, incluso si los pacientes han abandonado el tratamiento aleatorio o han iniciado otras intervenciones. (6) Se deberían aplicar procedimientos creativos y eficaces durante el reclutamiento y el seguimiento de los pacientes para mejorar la retención de los sujetos en el ensayo. (7) Se debería establecer un proceso de supervisión durante la realización del ensayo para asegurar el cumplimiento de los objetivos establecidos en la captura de datos (comité de monitorización del estudio).

## **bioética**

---

- Roseman M, Milette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, Thombs BD. Reporting of Conflicts of Interest in Meta-analyses of Trials of Pharmacological Treatments. *JAMA* 2011;305:1008-1017.

**Antecedentes:** Las revistas biomédicas recomiendan que en los ensayos clínicos aleatorios que publican se declaren los conflictos de interés (CI) de los autores que tienen relaciones financieras con la industria farmacéutica en los ensayos financiados por ésta. Los autores de meta-análisis, sin embargo, no están obligados a notificar la declaración de CI en los ensayos que son incluidos en la publicación.

**Objetivo:** Investigar si los meta-análisis de tratamientos farmacológicos publicados en revistas biomédicas con alto factor de impacto incorporan la declaración de los CI en los ensayos clínicos aleatorios controlados incluidos.

Origen de los datos y selección de estudios: Se seleccionaron los 3 meta-análisis más recientes de tratamientos farmacológicos patentados publicados desde enero de 2009 hasta octubre de 2009 en cada revista de medicina general con un factor de impacto de al menos 10; en revistas de alto factor de impacto en cada una de las 5 áreas de especialidades médicas con las mayores ventas terapéuticas mundiales en 2008 (oncología, cardiología, neurología, endocrinología, y gastroenterología); así como en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas.

Extracción de datos: Dos investigadores extrajeron de forma independiente los datos sobre la declaración de la financiación del estudio, la relación financiera del autor con la industria, y el empleo del autor de cada meta-análisis, de los ensayos incluidos en cada uno de los meta-análisis, y si el meta-análisis informó sobre la declaración de los CI de los ensayos incluidos.

Resultados: De los 29 meta-análisis revisados, que incluyeron 509 ensayos clínicos, sólo 2 meta-análisis (7%) informaron sobre las fuentes de financiación de los ensayos; y ninguno informó sobre las relaciones financieras entre industria y autor, o el empleo por la industria farmacéutica. De los 318 ensayos meta-analizados que informaron sobre las fuentes de financiación, 219 (69%) fueron financiados por la industria; y 91 de 132 (69%) que informaron sobre las declaraciones financieras del autor, existían uno o más autores con vínculos financieros con la industria farmacéutica. En 7 de los 29 meta-análisis revisados, el 100% de los ensayos incluidos tenía al menos una forma de declaración de CI (financiación de la industria farmacéutica, vínculos financieros del autor con la industria, o de empleo); sin embargo, sólo uno de estos 7 meta-análisis publicaron las fuentes de financiación de los ensayos, y ninguno informó sobre los vínculos financieros o de empleo del autor del ensayo con la industria.

Conclusión: Entre un grupo de meta-análisis de tratamientos farmacológicos publicados en revistas biomédicas de alto factor de impacto, rara vez se notifica la información relacionada con la financiación principal del estudio y los conflictos de intereses del autor de los ensayos clínicos incluidos.

- Bristol N. US reviews human trial participant protections. *Lancet* 2010;376:1975-6.

Estados Unidos se ha planteado revisar la legislación sobre protección de los participantes en ensayos clínicos. El descubrimiento de datos sobre maltrato a individuos en Guatemala por parte del departamento de Salud Pública americano ha reabierto la cuestión sobre la necesidad de proteger los derechos de los participantes en ensayos clínicos. Se trata de una obligación ética.

- Matcham J, Julious S, Pyke S et al. Proposed best practice for statisticians in the reporting and publication of pharmaceutical industry-sponsored clinical trials. *Pharm Stat* 2011;10:70-3.

La declaración CONSORT incluye unas recomendaciones para mejorar la publicación de ensayos clínicos. En este artículo se proponen ocho recomendaciones como base de unas buenas prácticas de publicación para los autores estadísticos de los ensayos clínicos patrocinados por la industria: reconocimiento del estadístico como co-autor del artículo, identificación de sus responsabilidades, acceso público a los aspectos estadísticos de los protocolos, comunicación de los conflictos de intereses, libertad a la hora de presentar los resultados, acceso completo a los datos del estudio, publicación de los resultados y comentario sobre la naturaleza de la revisión estadística (si es independiente, explicar la relación entre el promotor y el experto).

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** Fundació Institut Català de Farmacología. Barcelona  
**Pilar Hereu.** Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge

## noticias

### Publicación del Registro Europeo de Ensayos Clínicos

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió el 22 de Marzo una nota informativa sobre la entrada en funcionamiento del Registro Europeo de Ensayos “EU Clinical Trials Register”, gestionado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

El registro forma parte de EudraPharm (<http://eudrapharm.eu/eudrapharm>), la base de datos comunitaria sobre productos medicinales autorizados, y permite por primera vez el acceso público a información sobre ensayos clínicos con productos medicinales de fases II a IV autorizados desde mayo del 2004 en alguno de los 27 estados miembros de la Unión Europea, Liechtenstein y Noruega. No se incluyen datos de estudios observacionales ni de ensayos clínicos con productos sanitarios no medicinales, cirugía o procedimientos psicoterapéuticos.

Los datos que pueden consultarse incluyen el diseño del estudio, el promotor, el producto medicinal en investigación, el área terapéutica y el estado del estudio (autorizado, en curso, finalizado). La interfaz de la base de datos está disponible en 24 idiomas y la información procede de la base de datos europea de ensayos clínicos, EudraCT. Esta información es proporcionada por los promotores de los ensayos clínicos y forma parte de la solicitud de autorización que presentan a cada una de las autoridades nacionales competentes en materia de ensayos clínicos para llevar a cabo los mismos, en el caso de España la AEMPS.

Las agencias nacionales competentes en esta materia autorizan los ensayos clínicos e introducen la información proporcionada por el promotor en la base de datos EudraCT, añadiendo a esta información la autorización y la opinión de los Comités Éticos en Investigación Clínica.

El registro aumenta la transparencia de la investigación clínica en Europa, y facilita el acceso los pacientes la información sobre los ensayos clínicos que se están llevando a cabo.

Se puede acceder al Registro Europeo de Ensayos (“EU Clinical Trials Register”) desde la dirección de internet <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

## foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

**Moderadora:** Mónica Saldaña y Caridad Pontes

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)  
[cpontesg@gmail.com](mailto:cpontesg@gmail.com)

próximo número

nº 71  
abril de 2011

---