

OBJETIVOS SUSTITUTOS Y BIOMARCADORES EN LA INVESTIGACION CLINICA

Boston, EE.UU.

Los avances de la biotecnología han generado nuevos métodos de análisis estadístico y gran cantidad de biomarcadores útiles para el desarrollo y seguimiento de ensayos clínicos.

Controlled Clinical Trials 22: 485-502, 2001

Autores:

De Gruttola V, Clax P, DeMets D y colaboradores.

Institución/es participante/s en la investigación:

Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard, Boston, EE.UU.

Título original:

[Considerations in the Evaluation of Surrogate Endpoints in Clinical Trials: Summary of a National Institutes of Health Workshop]

Título en castellano:

Objetivos Sustitutos en Ensayos Clínicos: Recomendaciones de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en EE.UU.

Biomarcadores y Objetivos Sustitutos

La investigación en biociencias avanza actualmente hacia nuevas y prometedoras maneras de entender los procesos de la enfermedad humana. La revolución en la biotecnología genera miríadas de biomarcadores, algunos de los cuales pueden servir como indicadores tempranos de beneficio terapéutico o daño, para identificar subgrupos de pacientes que responden a las terapias de maneras diferentes o para la detección temprana de enfermedades.

Con el objeto de determinar los beneficios clínicos de un tratamiento y sus efectos sobre los biomarcadores de estado de salud o enfermedad, la bioestadística ha proporcionado un marco para el diseño y el análisis de las investigaciones clínicas.

Los bioestadistas han investigado nuevos enfoques para evaluar si un parámetro biológico puede servir como suplente o "sustituto" de un objetivo clínico en el estudio de una terapia particular para una enfermedad particular. Recientemente, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE.UU. han recomendado las siguientes definiciones.

Marcador biológico (biomarcador)

Una característica medida objetivamente que actúa como un indicador de procesos biológicos normales o patogénicos, o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.

Objetivo clínico

Una característica o variable que refleja la fisiología de un paciente o el tiempo que sobrevive.

Objetivo sustituto

Un biomarcador diseñado para sustituir un objetivo clínico a partir de la evidencia epidemiológica, terapéutica, fisiopatológica, o científica de otro tipo, que se espera prediga el beneficio clínico o daño.

Un biomarcador es apropiado como objetivo sustituto para evaluar un nuevo tratamiento si puede predecir en forma confiable el beneficio clínico de esa terapia respecto de una terapia normal.

Dicho uso, generalmente, requiere la extrapolación de datos generados por diferentes tratamientos y no del que se encuentra bajo investigación. No sólo debe predecir el

resultado clínico de interés sino también capturar en su totalidad los efectos mayores del nuevo tratamiento.

Conocimiento empírico y mecanicista

La bioestadística utiliza datos cuantitativos para estimar los parámetros biológicos y probar las hipótesis. El uso de un objetivo sustituto representa una predicción o extrapolación de la información del pasado acerca de la relación entre el tratamiento, el sustituto y el objetivo clínico con un nuevo tratamiento similar. Cuanto más se conoce acerca del mecanismo biológico subyacente de la enfermedad y el mecanismo de acción del tratamiento, probablemente más exacta será la predicción. El desafío para los nuevos modelos estadísticos de sustitución es usar el conocimiento mecanicista para construir apropiados modelos estadísticos. En algunos escenarios, se puede aprovechar el conocimiento acerca de los mecanismos para efectuar asunciones razonables sobre las distribuciones de los parámetros que caracterizan las relaciones bajo estudio. Ambos métodos estadísticos, clásico y Bayesiano, pueden ser apropiados para utilizar información recogida en una variedad de escenarios.

Las nuevas tecnologías pueden involucrar metodologías (por ejemplo, métodos de reconocimiento de patrones y modelos farmacocinéticos) aún no utilizados en el diseño o análisis de ensayos clínicos. Esta área de investigación es particularmente importante, dado que los objetivos intermedios cuantitativos, altamente sensibles y específicos, tienen el potencial para mejorar la eficacia de los ensayos de tratamiento y prevención.

Se han investigado los objetivos sustitutos en muchas áreas de la enfermedad; los ejemplos incluyen el nivel sérico del colesterol como un sustituto para la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en los estudios de drogas para el descenso sanguíneo del colesterol, y la densidad ósea como un sustituto para las fracturas en los estudios de tratamientos para la osteoporosis.

La investigación de biomarcadores y su relación con los objetivos clínicos puede estar basada en los datos de un solo estudio, o, más confiablemente, de estudios múltiples. Además de usar biomarcadores como objetivos sustitutos, algunos investigadores han considerado utilizarlos como "objetivos auxiliares" en ensayos clínicos; es decir, como "variables de respuesta o covariables" que fortalezcan el verdadero análisis del objetivo.

Nuevos Métodos para Usar Biomarcadores en la Investigación Clínica: Modelos

Matemáticos La comprensión de los mecanismos de acción permitiría el uso de modelos matemáticos para explicar la relación entre objetivos sustitutos, efectos del tratamiento y curso de la enfermedad clínica. Mientras que estos modelos nunca podrán caracterizar todos los factores que afectan la relación entre objetivos sustitutos y clínicos, sí pueden capturar los mecanismos subyacentes para contribuir a la selección del tratamiento y la dosis, el diseño de los estudios y la elección del objetivo de los mismos. Además, pueden aportar evidencias que apoyen la plausibilidad biológica de reemplazar un sustituto por un objetivo clínico.

Metaanálisis

La combinación de información de múltiples estudios a menudo provee una base más precisa para la extrapolación de datos. Como en los estudios únicos, los metaanálisis investigan la asociación entre los efectos del tratamiento sobre un objetivo sustituto S y un verdadero objetivo clínico T . Esta aproximación describe esa asociación usando los resultados del modelo, y luego evalúa la fiabilidad del modelo para predecir el efecto del tratamiento sobre T , lo que da un efecto observado en S . Tales modelos asumen que el nuevo tratamiento experimental X_n y su tratamiento de control fueron tomados de una clase de estudios similares. El impacto de X sobre T y sobre S es multivariado normal, con parámetros de media y varianza que varían en los estudios. Se pueden predecir los efectos de X_n sobre T a partir de los datos del objetivo sustituto. Puede usarse también un modelo mixto lineal para describir los efectos del tratamiento en S y T .

Los metaanálisis pueden ser particularmente ventajosos cuando los estudios disponibles evalúan efectos de diferentes clases o tipos de intervenciones sobre biomarcadores y objetivos clínicos. De particular interés son los análisis que usan los efectos sobre biomarcadores para predecir los efectos de un tratamiento sobre objetivos clínicos. Son

necesarios la información acerca del tratamiento, la respuesta del biomarcador y el objetivo clínico para construir modelos de predicción.

Objetivos y recomendaciones del taller

Meta 1. Desarrollo de un marco estadístico y lógico

Es necesario establecer un marco estadístico para evaluar biomarcadores candidatos a las fases exploratorias del desarrollo de drogas y para investigar objetivos sustitutos en los ensayos confirmatorios. Asimismo, se requiere investigación adicional para desarrollar modelos jerárquicos basados en el conocimiento científico de los mecanismos (incluso modelos no lineales cuando correspondiese), lo cual puede aplicarse para resultados continuos, discretos o censurados.

Meta 2. Desarrollo Futuro de Métodos y Normas para el Diseño y Conducción de

Ensayos Clínicos La evaluación de biomarcadores requiere la información proveniente de una variedad de estudios. El metaanálisis producirá datos útiles y confiables sólo si los estudios que lo integran reúnen la información apropiada de un modo adecuado. El tipo y frecuencia de las medidas de los marcadores dependen del uso al cual se destina el marcador. Se deben establecer normas para la recolección de datos de los diferentes estudios, sobre todo en lo que respecta a los ítems más importantes necesarios para la evaluación de la sustitución.

La evaluación exitosa de un biomarcador requerirá el refinamiento del diseño de los estudios para recoger los datos apropiados -como la cohorte de casos y el diseño en dos etapas- y un seguimiento de los pacientes a largo plazo para reunir datos suficientes y evaluar el desempeño del biomarcador.



DROGAS QUE AFECTAN EL INTERVALO QT

Richmond, EE.UU.

Importancia Clínica y Tratamiento de la Prolongación del Intervalo QT en Asociación con Drogas.

Pharmacotherapy 23(7):881-908, 2003

Autor:

Crouch MA, Limon L Y Cassano AT

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pharmacy, Virginia Commonwealth University, Medical College of Virginia,

Título original:

[Clinical Relevance and Management of Drug-Related QT Interval Prolongation]

Título en castellano:

Drogas que afectan el intervalo QT

En los últimos años se ha prestado mucha atención a las drogas que tienen capacidad de prolongar el intervalo QT y, por lo tanto, desencadenar arritmias graves, potencialmente fatales.

Mecanismos de prolongación del intervalo QT

El impulso eléctrico normal que se genera en el nódulo sinusal, ubicado en la aurícula derecha, ocasiona una onda de despolarización que viaja rápidamente a través de la aurícula. Luego de llegar y estimular la unión auriculoventricular -nódulo auriculoventricular y haz de His- el impulso se enlentece simultáneamente con su paso a través de tejido auriculoventricular especializado y permite el pasaje de sangre desde las aurículas a los ventrículos. Posteriormente el estímulo pasa rápidamente por el haz de His, con bifurcación en la rama derecha e izquierda y en los filamentos terminales de las fibras de Pukinje, fenómeno que genera una onda de despolarización y contracción ventricular. La repolarización es el paso final de cada ciclo de conducción y es necesaria para que pueda ocurrir un nuevo ciclo. La conducción del estímulo eléctrico se refleja en

el electrocardiograma (ECG) en la onda P (despolarización auricular), el complejo QRS (despolarización ventricular) y onda T (repolarización ventricular). La onda U, que sigue a la onda T, representa la repolarización de las fibras de Purkinje y la relajación ventricular. Los intervalos ECG también son importantes; el intervalo PR representa el tiempo de despolarización auricular y la propagación del impulso a través de la unión auriculoventricular mientras que el intervalo QT es el tiempo de despolarización y posterior repolarización ventricular.

El intervalo QT en personas sanas tiene 400 mseg o menos y puede corregirse según la frecuencia cardíaca (QTc) (440 mseg o menos). Este intervalo refleja la sumatoria de todos los potenciales de acción en las células cardíacas. Es por ello que ciertas porciones de tejido ventricular pueden completar la repolarización antes de que termine el intervalo QT; paralelamente, en otras secciones puede seguir la repolarización.

Existe una relación directa entre el potencial de acción en una fibra miocárdica aislada y el registro ECG. Este hecho crucial demuestra que la prolongación del QT inducida por fármacos se relaciona directamente con la modificación del potencial de acción. La forma del potencial de acción es el resultado final del flujo interno de iones positivos (sodio y calcio) y de la salida de potasio. Cuando un impulso eléctrico llega a la fibra miocárdica se produce un rápido movimiento de sodio al interior celular seguido por un ingreso lento de calcio y más sodio y salida de potasio. Al final del potencial de acción hay equilibrio electrolítico. Los factores que modifican este movimiento de iones alteran la forma del potencial de acción, prolongan la repolarización y, por ende, alargan el intervalo QT.

Factores predisponentes en la prolongación del intervalo QT

El trastorno puede ser primario (congénito) por mutaciones que generan disfuncionalidad de los canales de iones o secundario. Este último puede obedecer a alteraciones metabólicas (hipopotasemia aguda), patologías médicas (miocarditis, hemorragia subaracnoidea) y drogas. Cuando se indica un fármaco que tiene la capacidad potencial de prolongar el intervalo QT deben considerarse ciertos factores predisponentes, entre ellos, bradicardia (menos de 50 latidos por minuto), enfermedad cerebrovascular, síndromes congénitos de QT largo, diabetes, edad avanzada, insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipoglucemia e hipotermia. La aparición de *torsade de pointes* (TP) como consecuencia de la prolongación del QT está fuertemente influida por el sexo: las dos terceras partes de los casos ocurren en mujeres.

Los canales de potasio, esencialmente el componente rápido de la corriente tardía rectificadora (I_{KR}), son de particular importancia en los cambios en el QT inducidos por fármacos. El gen que codifica dicho canal (*human ether-a-go-go-related gen*, HERG) está involucrado en muchas de las modificaciones del QT por drogas; los fármacos que bloquean el canal I_{KR} prolongan el QT y permiten la entrada de calcio y la *afterdepolarization* (AD) en el tejido cardíaco. El alargamiento del QT se asocia con riesgo elevado de arritmias ventriculares (TP), síncope y muerte súbita.

Drogas asociadas con prolongación del intervalo QT

El efecto de los fármacos que prolongan el QT puede clasificarse en tres categorías. En los casos *definitivos* existe una concordancia temporal positiva entre la administración de la droga y el evento. Además hay evidencia *in vitro* e *in vivo* que confirma el efecto de la droga en cuestión sobre los canales iónicos. La segunda categoría (efecto probable) incluye fármacos que representan un verdadero factor de riesgo aunque la evidencia es menor. Finalmente, en la tercera categoría (propuesta) se incluyen drogas para las cuales la evidencia es contradictoria.

Anestésicos

El enflurano, isoflurano y halotano prolongan el QT; el segundo es el de mayor riesgo. La información, sin embargo, es discordante y aún se discute su relevancia clínica.

Antiarrítmicos

Los antiarrítmicos tipo IA, IC y III afectan el intervalo QT. Los agentes tipo IA influyen primariamente en los canales de sodio mientras que los de tipo III ejercen una acción específica sobre los canales de potasio. Las drogas tipo IA y IC también alteran el movimiento de potasio.

Los fármacos tipo IA -quinidina, disopiramida y procainamida- afectan la entrada celular rápida de sodio y la salida de potasio, por lo cual enlentecen la velocidad de conducción y prolongan la refractariedad. La quinidina se asocia con síncope en el 2% al 6% de los enfermos, probablemente como consecuencia de la prolongación del QT y la inducción de TP. Las anormalidades preexistentes del QT, el uso simultáneo de digoxina u otras drogas que prolongan el QT, la alteración de la función ventricular y la hipopotasemia son factores de riesgo en la capacidad arritmógena de la quinidina. El nivel sérico de potasio y magnesio debería ser normal antes del inicio del tratamiento.

Los agentes tipo IC -flecainida y propafenona- reducen la entrada de sodio (canales rápidos) e influyen también en los canales de potasio. A diferencia de los agentes IA, enlentecen marcadamente la velocidad de conducción sin alterar sustancialmente la refractariedad. La flecainida es arritmógena en pacientes con insuficiencia cardíaca pero, en dosis normales ejerce poco efecto sobre la repolarización.

Los fármacos clase III (sotalol, amiodarona, ibutilide y dofetilide) causan TP por un efecto combinado en la AD precoz dependiente de calcio y mayor dispersión de la repolarización. La frecuencia de TP con sotalol es de 1% a 4%; el aumento de la concentración sérica o su acumulación por alteración renal o por edad avanzada son factores predisponentes de riesgo. Las mujeres tienen el triple de riesgo. El sotalol enlentece la frecuencia cardíaca por su antagonismo β -adrenérgico; la bradicardia y las alteraciones electrolíticas favorecen la AD precoz.

La incidencia de arritmias en asociación con amiodarona es cercana a 2%. El mecanismo arritmógeno incluye el bloqueo de los canales I_{KR} , de los canales rápidos de sodio y del canal lento de calcio y es probable que la baja frecuencia de TP obedezca a la reducción de la entrada de calcio a la célula. El riesgo de TP con amiodarona es muy inferior al relacionado con otros antiarrítmicos clase III.

El ibutilide aumenta el periodo refractario y prolonga el potencial de acción al enlentecer la entrada de potasio. La frecuencia de TP es del 1.7%; el sexo femenino, la raza no caucásica, la bradicardia y la insuficiencia cardíaca son factores que aumentan el riesgo arritmógeno de la droga.

El dofetilide es un nuevo fármaco clase III que se asocia con incidencia de TP de 0.8% en pacientes tratados por arritmia supraventricular. El fármaco bloquea el canal I_{KR} pero no afecta otros canales de potasio. La mayoría de los episodios de TP ocurre durante los primeros 3 días de tratamiento, por lo que los enfermos deben ser rigurosamente monitoreados durante este tiempo.

Anticonvulsivos y antidepresivos

El felbamato y la fosfofenitoína aumentan el riesgo de prolongación del QT y de TP pero sus efectos no han sido caracterizados con precisión.

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos afectan el intervalo QT pero la cardiotoxicidad se observa, casi con exclusividad, en el contexto de sobredosis. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina influyen menos en el QT. Una revisión de 1982 encontró alteraciones en relación con la sobredosis de amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina y nortriptilina. Los trastornos ECG incluyen prolongación del PR y QRS como así también modificaciones en el ST y onda T. En pacientes graves con sobredosis de antidepresivos tricíclicos, la frecuencia de prolongación del QRS y del QT es del 42%. Sin embargo, los registros de complicaciones clínicas cardiológicas importantes son bajos. La prolongación del QT también se puede observar con dosis normales en niños y adultos. En un estudio epidemiológico reciente en 495 pacientes, el riesgo fue mayor con los antidepresivos tricíclicos que con otros agentes. La cardiotoxicidad se atribuye a efectos similares a los de quinidina. La imipramina y amitriptilina -en concentraciones terapéuticas- inhiben la conductancia del HERG. La fluoxetina, paroxetina y sertralina también han sido involucradas en prolongación del QT pero la información es insuficiente. La venlafaxina podría ocasionar la misma alteración, especialmente cuando se la indica con otros agentes que prolongan el QT.

Antihistamínicos

La terfenadina y astemizol son fármacos con capacidad establecida de prolongar el QT. Ambos fueron eliminados del mercado de los Estados Unidos. La toxicidad cardiológica de otros antihistamínicos es menos clara. A principios de la década del noventa se demostró que la terfenadina -no su metabolito- alarga el QT. La administración simultánea de ketoconazol, eritromicina o jugo de pomelo eleva el riesgo. EL efecto de estos antihistamínicos parece ser secundario al bloqueo de los canales de potasio, con retraso

de la repolarización. Un estudio mostró que la sobredosis de difenhidramina puede asociarse con prolongación del QTc. Lo mismo ocurriría con clemastina pero la información se obtuvo en estudios en animales. La loratadina, cetirizina, fexofenadina y desloratadina no tendrían efecto sobre el QT.

Agentes antiinfecciosos

Los macrólidos, fluoroquinolonas, antifúngicos del grupo imidazol y los antipalúdicos son los antimicrobianos más estudiados. La eritromicina prolonga el QT por bloqueo del IKR; el efecto es mayor con dosis más altas. La acción de este antibiótico es semejante a la de los antiarrítmicos clase III y el mayor efecto se observa en pacientes que reciben eritromicina por vía intravenosa en infusión rápida. La evidencia global indica que las mujeres, las personas de edad avanzada, el uso simultáneo con otros fármacos y la presencia de otras patologías son factores que incrementan el riesgo. Se observa interacción farmacológica con agentes metabolizados por el sistema de la citocromo P450 -CYP3A4. Cuando esto ocurre hay acumulación de la droga y mayor riesgo de prolongación del QT. El antipalúdico halofantrina inhibe el HERG y puede ser causa de trastornos de la repolarización. Existen varias comunicaciones de alargamiento del QT y de TP con pentamidina, en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Sin embargo, los efectos son difíciles de interpretar por la presencia de múltiples factores de confusión (uso de otras drogas, alteraciones electrolíticas o disfunción renal). Los enfermos infectados por el HIV con neumonía por *P. carinii* que reciben pentamidina por vía parenteral parecen presentar mayor riesgo de prolongación del QT y de arritmias ventriculares. Estos pacientes suelen estar medicados con esteroides que pueden originar hipopotasemia. El uso de pentamidina por vía inhalatoria no parece asociarse con riesgo. Varias fluoroquinolonas han sido involucradas en alargamiento del QT, particularmente sparfloxacin y grepafloxacin. Ambos agentes, eliminados del mercado, bloquean el IKR. La moxifloxacin es un nuevo agente. Un estudio en 4 000 enfermos sugiere que el riesgo de prolongación del QT con esta droga sería bajo pero mayor cuando se la usa por vía intravenosa. La gatifloxacin debe administrarse con cautela en sujetos con síndrome de QT largo o con hipopotasemia no corregida. No debe utilizarse en pacientes que reciben antiarrítmicos tipo IA o tipo III u otros agentes que prolongan el intervalo QT. La claritromicina, al igual que eritromicina, inhibe la CYP3A4. Se han registrado casos de prolongación del QT y TP en relación con claritromicina, probablemente por bloqueo del canal IKR. Sin embargo, la mayoría de los eventos ocurrió en pacientes que recibían simultáneamente el antibiótico y cisapride. El efecto adverso de los antimicóticos del grupo azol (ketoconazol, itraconazol y fluconazol) parece obedecer más a la inhibición de la CYP3A4 que a prolongación directa del QT. El fluconazol es el agente con menor capacidad de inhibición enzimática. El ketoconazol también bloquea el HERG y podría tener efectos sobre la corriente de potasio. El fluconazol, cuando se administra por vía intravenosa, se acumula rápidamente. Se ha propuesto asociación entre foscarnet, ganciclovir, levofloxacin, trimetoprima más sulfametoxazol (TM/SX) y mefloquina y alteraciones del QT. Sin embargo, hasta la fecha, la evidencia en relación con el antiviral es escasa. La levofloxacin parece tener un riesgo inferior en comparación con otras quinolonas. El prospecto recomienda un uso cuidadoso en enfermos con hipopotasemia o bradicardia significativa o cuando se indica en forma simultánea con antiarrítmicos clase IA o III. A pesar del uso extenso de TM/SX sólo se han registrado dos casos de prolongación del QT, probablemente por bloqueo del IKR. Aunque la información en relación con mefloquina es escasa, los resultados de estudios en animales sugieren prolongación sinérgica del QT entre mefloquina y halofantrina.

Antipsicóticos

Las butirofenonas (haloperidol, droperidol y pimozida) como así también la tioridazina, mesoridazina y ziprasidona causan prolongación del QT. La pimozida es un fuerte inhibidor del HERG y sustrato de la CYP3A4. El haloperidol también bloquea el HERG pero tiene poco efecto sobre otros canales IKR. Un grupo mostró que el droperidol tiene propiedades semejantes a las de los antiarrítmicos clase III y que bloquea el IKR, aún en bajas concentraciones plasmáticas. Cualquiera de las butirofenonas mencionadas se acompaña de mayor riesgo de problemas de repolarización. En el caso de haloperidol y droperidol el peligro es mayor cuando las concentraciones son elevadas mientras que este último también podría ocasionar eventos adversos en dosis convencionales. Se sugiere realizar un ECG basal y determinar el nivel de potasio y magnesio antes de iniciar el tratamiento con estos agentes. La tioridazina tiene efectos similares a los de la

quinidina. Su metabolismo puede enlentecerse con cualquier droga que inhiba la CYP2D6 (como fluoxetina y paroxetina). El fármaco está contraindicado en sujetos que reciben simultáneamente otros inhibidores enzimáticos, en pacientes con QTc por encima de los 450 mseg y en aquellos con antecedente de arritmias cardíacas. La ziprasidona es un antipsicótico que se asoció con prolongación del QTc en 9 a 14 mseg más que la observada con risperidona, olanzapina, quetiapina y haloperidol. En cambio, el efecto es menor que con tioridazina. En estudios controlados, la ziprasidona en la mayor dosis recomendada (160 mg) aumentó el QTc 10 mseg más que el placebo. En el 11.1% de los ECG de pacientes tratados con este agente se constató prolongación del QT de 30 a 60 mseg. El fármaco debe, por lo tanto, usarse con cautela en personas con prolongación del QT, o infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca descompensada. La droga no se asoció con TP. La clorpromazina fue el primer neuroléptico usado. El riesgo de prolongación de QT es inferior con las fenotiazinas -inclusive clorpromazina- que con tioridazina. Se comunicaron dos casos de QT largo en enfermos con sobredosis de quetiapina; la información sobre risperidona es escasa y el sertindol, clozapina y olanzapina parecen asociarse con menos prolongación del QT.

Quimioterápicos

El trióxido de arsénico -aprobado para pacientes con leucemia promielocítica aguda resistente al tratamiento o en recidiva- se asocia con cardiotoxicidad, que incluye ensanchamiento del QRS, prolongación del intervalo QT, depresión del segmento ST, aplanamiento de la onda T y taquicardia ventricular multifocal. Antes del inicio del tratamiento debe realizarse un ECG y debe dosarse el nivel de electrolitos y creatinina. Durante la terapia debe haber control ECG regular ya que se observaron arritmias entre los 5 a 117 días de tratamiento. Este tipo de toxicidad sugiere acumulación tisular. En concentraciones clínicamente altas, el tamoxifeno bloquea el IKR.

Otras drogas cardiovasculares

El bepridil es un bloqueante de los canales de calcio que se usa como terapia de segunda línea en pacientes con angina de pecho. Tiene actividad antiarrítmica clase IKR y afecta la corriente rápida de sodio. El bloqueo del HERG se relaciona con la dosis de bepridil y, en menor medida, de verapamilo y mibefradilo. En cambio, nitrendipina y diltiazem ejercen un efecto insignificante sobre los canales HERG. El tratamiento con bepridil debe iniciarse en forma lenta a lo largo de 8 días; está contraindicado en pacientes con antecedente de arritmia, con hipotensión o con insuficiencia cardíaca descompensada y en enfermos tratados con otras drogas que prolongan el QT. El efecto del probucol -actualmente no comercializado- se relaciona con la dosis plasmática. El mibefradil es otro bloqueante de los canales de calcio con supuesta acción sobre el QT. Se retiró del mercado por interacción farmacológica múltiple. El efecto de la indapamida parece depender de la hipopotasemia inducida por este agente, con propiedades diuréticas.

Fármacos gastrointestinales

Actualmente, la venta de cisapride es restringida por su efecto ECG establecido. Todas las arritmias ocasionadas por el fármaco ocurrieron en pacientes medicados en forma simultánea con drogas que inducen su elevación plasmática. Hacia fines de 1999 se comunicaron 341 casos de arritmias con 80 fallecimientos. El cisapride es metabolizado primariamente por la CYP3A4 y la cardiotoxicidad probablemente se relacione con bloqueo de los IKR. El droperidol también prolonga el QT. Un estudio epidemiológico reciente mostró que el efecto es superior con este fármaco en comparación con otros psicotrópicos. El droperidol tiene actividad antiarrítmica clase III y bloquea el IKR, aun en bajas concentraciones. Se ha sugerido que el octreótido prolonga el QT en pacientes con acromegalia. Sin embargo, cabe destacar que las alteraciones ECG son comunes en enfermos con esta patología. La información en relación con dolasetrón, un agente antinauseoso, es escasa.

Drogas antimigraña y otros fármacos

Los agonistas del receptor de serotonina -sumatriptán, naratriptán y zolmitriptán- alargan el QT. El levometadil y la metadona bloquean el HERG en forma importante, en comparación con fentanilo, meperidina, codeína, morfina y buprenorfina. Catorce de 17 pacientes tratados con metadona y prolongación del QT tenían al menos un factor adicional de riesgo. La tizanidina, un relajante muscular, se asocia con alargamiento del QT. La epinefrina ejerce un efecto similar pero no se sabe aún si el mismo es atribuible al

incremento de las catecolaminas o a la hipopotasemia. De hecho, las catecolaminas pueden generar AD. Se comunicaron dos casos de prolongación del QT en asociación con tacrolimus, un macrólido desde el punto de vista químico.

Interacciones farmacológicas

En este contexto, las interacciones farmacológicas se producen por reacciones en fase I. Las isoenzimas CYP son responsables del metabolismo oxidativo en fase I que convierte la droga madre en un metabolito más hidrosoluble. La terfenadina y el cisapride representan un ejemplo excelente de cardiotoxicidad por este tipo de interacción. Los casos de TP relacionados con terfenadina ocurrieron en sujetos que aparentemente no tenían factores de riesgo de arritmia. La mayoría de los agentes involucrados en TP son metabolizados primariamente por la CYP3A4 y la CYP2D6; algunos son metabolizados por más de una isoenzima (imipramina); otros inhiben múltiples CYP (amiodarona). Algunos fármacos, como quinidina, son sustratos de una isoenzima e inhibidores de otra. No obstante, el hecho de que dos drogas sean sustrato de la misma isoenzima no significa per se presencia de interacción. El profesional debe identificar los pacientes con mayor predisposición a presentar estos trastornos y minimizar la combinación de drogas que alargan el QT. Aún así, el riesgo no se elimina por completo. No existen recomendaciones precisas para manejar a un paciente que presenta alargamiento del QT. Tampoco se conocen los factores que pueden motivar su progresión a arritmia. De hecho, cabe destacar que la prolongación del QT o del QTc es un marcador de riesgo de arritmia más que un mecanismo arritmógeno, y el riesgo debe evaluarse en cada paciente en particular. El QT que excede los 500 mseg implica riesgo alto, independientemente de la frecuencia cardíaca, y el tratamiento con el fármaco involucrado debe interrumpirse por completo. La amiodarona representa una excepción, ya que a menudo prolonga el QT pero rara vez es causa de TP. Esta última arritmia puede ser asintomática y remitir en forma espontánea o puede originar paro cardíaco. El tratamiento de enfermos con alteraciones ECG es farmacológico (magnesio e isoproterenol) y no farmacológico (marcapasos o desfibrilación). Sin embargo, esta última alternativa sólo debe emplearse en pacientes hemodinámicamente inestables; su efecto sólo es temporario y, en la mayoría de los casos, la arritmia reaparece posteriormente. Los objetivos esenciales de la terapia incluyen el aumento de la frecuencia cardíaca, el acortamiento del QT y la prevención de la repolarización anómala o de AD precoz. Debe administrarse magnesio, independientemente de su concentración en plasma.

Aspectos regulatorios

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, Food and Drug Administration) trabaja en común con las industrias farmacéuticas para definir la relación riesgo/beneficio de cada terapia. En este caso en particular, debe determinarse la frecuencia y magnitud de los cambios ECG y el beneficio clínico posible de un nuevo agente. La medición del intervalo QT es un punto de controversia ya que, como se mencionó, el trastorno no progresa indefectiblemente a TP. Sin duda, el desarrollo de mejores métodos de vigilancia farmacológica poscomercialización también es crucial en este sentido, comentan finalmente los expertos.

LA INCLUSIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y DE LA APROBACION DEL COMITE DE ETICA EN ESTUDIOS CLINICOS MEJORA LA CALIDAD DE LAS INVESTIGACIONES

Chicago, EE.UU.

En los últimos años, las principales publicaciones médicas mejoraron la consignación del consentimiento informado y la aprobación del comité ético

Journal of the American Medical Association 287(21):2835-2838, Jun 2002

Autor:

Yanks V y Drummond R

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute for Health Policy Studies and Medical School, University of California, San Francisco; EE.UU

Título original:

Reporting of Informed Consent and Ethics Committee Approval in Clinical Trials

Título en castellano:

Comunicación del Consentimiento Informado y de la Aprobación del Comité de Etica en Estudios Clínicos

Introducción

La Asociación Médica Mundial emitió la declaración de Helsinki en 1964, con actualizaciones posteriores, para establecer regulaciones internacionales en el campo de la investigación en seres humanos. Específicamente identifica 2 protecciones. En primer lugar, todos los participantes deben comprender los riesgos, beneficios y alternativas del ensayo y, posteriormente, pueden tomar parte de la experiencia mediante la firma de un consentimiento informado. En segundo término, el comité de ética o el consejo de revisión institucional deben aprobar el protocolo del estudio luego de asegurar que el diseño sea apropiado. Los informes de trabajos que no cumplan con los principios de la declaración de Helsinki no deben ser aceptados para su publicación. Es esencial que las publicaciones científicas informen al público, en la medida en que puedan determinarlo, que los artículos publicados son éticos. Ello es posible si los trabajos adjuntan el consentimiento informado de los participantes y la aprobación del comité de ética, posición respaldada por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). Sin embargo, a pesar de esta obligación, en 1997, en el 50° aniversario del Código de Nuremberg, la evidencia indicó que las publicaciones no estaban cumpliendo estas pautas. La información sugiere que la calidad metodológica es superior en los artículos que incluyen las protecciones éticas. En la presente experiencia se evalúan las variaciones en la calidad de la información de las protecciones éticas en estudios clínicos a partir del año 1997.

Métodos

Los expertos seleccionaron una muestra aleatorizada de trabajos clínicos publicados en los 18 meses anteriores y posteriores a 1997 (julio de 1995 a diciembre de 1996, y enero de 1998 a junio de 1999) en *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *JAMA*, *The Lancet* y *New England Journal of Medicine*. Sobre la base de información derivada de un estudio piloto, seleccionaron una muestra de 300 artículos por período (60 por revista). Las variables principales para la valoración fueron las tasas de consignación del consentimiento informado (CI) y de aprobación del comité de ética (ACE). Las variables secundarias para evaluar las publicaciones incluyeron la tasa de registro de la presencia, en cada artículo, de ambas protecciones o de ninguna de ellas; la tasa de consignación de mayores detalles respecto al CI (escrito, oral, familiar, no familiar, con testigos o combinaciones), y la tasa de enumeración de los comités de ética. Información adicional se utilizó para el análisis de participantes de poblaciones vulnerables (niños, embarazadas, adultos incapacitados para tomar decisiones, presos, individuos infectados por HIV y personas con discapacidad física importante). Las categorías de este subgrupo se identificaron mediante revisión de la bibliografía y de documentos oficiales. El análisis incluyó la

cantidad de comités éticos por artículo y la identificación de las fuentes que financiaron los trabajos, definidas como industria (laboratorios farmacéuticos), no industria (gobierno, fundaciones, universidades), combinaciones, ninguna, no mencionada, e incierta. Por último, evaluaron si las instrucciones de cada publicación para los autores manifestaban explícitamente que los artículos debían describir CI y ACE.

Resultados

La falta de información con respecto a las protecciones éticas fue más frecuente en los artículos publicados antes de 1997. El análisis reveló que las publicaciones con las tasas de comunicación más bajas generalmente fueron las que más mejoraron en este aspecto. Sólo 2 revistas, *Lancet* en CI y *Annals* en ACE, agregaron una nueva condición explícita a sus instrucciones para los autores en cuanto a las protecciones éticas. Ambas publicaciones mostraron mejoras importantes en la notificación de las protecciones respectivas. Todas las revistas progresaron en la descripción del CI y de la ACE en cada artículo. Las publicaciones con las tasas iniciales más bajas fueron las que más mejoraron; *BMJ*, *JAMA* y *Annals* comenzaron con tasas de 42%, 53% y 57%, respectivamente, y ascendieron a 63%, 72% y 75%. En total, la tasa de información varió de 58% (175 de 300) antes de 1997 a 74% (221 de 300) después de 1997 ($p < 0.001$). Una cantidad discreta de artículos (9%) no publicó estas protecciones a partir de 1997. Respecto de los trabajos con poblaciones vulnerables, la cantidad que no refirió CI, ACE o ambas fue significativamente inferior a partir de 1997. De los trabajos que registraron el CI, la mayoría ofreció mayor descripción sobre el tipo obtenido. Antes y después de 1997, el CI fue suministrado por terceras personas en el 9% y 15%, respectivamente. En la mayoría de los artículos, la cantidad de comités éticos se correspondieron con la cantidad de sitios de estudio. La cantidad media de comités de ética por artículo aumentó de 6.7 a 7.2. En contraste, en los trabajos que cumplieron con la definición estricta de aprobación ética, la tasa de consignación de los comités disminuyó notablemente del 78% al 67%. En relación con el patrocinio, las revistas mejoraron la consignación de las protecciones, independientemente del origen de los recursos económicos.

Conclusión

Aunque las principales publicaciones médicas mejoraron la comunicación del consentimiento informado y de la aprobación por parte del comité de ética, todavía el 9% de los estudios clínicos carece de esta información. La consignación de ambas protecciones afirma públicamente un nivel mínimo de consideración ética. Es obligación moral asegurar a los participantes de estudios clínicos la debida atención a su seguridad. Los expertos recomiendan que las revistas publiquen en sus instrucciones para los autores el requerimiento explícito de que todos los artículos incluyan el consentimiento informado y la aprobación del comité de ética, o el motivo de su omisión. Las publicaciones deben revisar sus prácticas para mejorar la comunicación de este tipo de información, mientras que los autores deberían ofrecer la mayor cantidad de detalles para describir la implementación de estas medidas de seguridad.

CADA VEZ PREOCUPA MAS LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES

Se están haciendo cada vez más evidentes los esfuerzos por mejorar la seguridad en la medicina

Medscape Money & Medicine 4(1), Sep 2003

Autor:

Darves B

Institución/es participante/s en la investigación:

Medscape/WebMD

Título original:

Improving Patient Safety: Challenges Abound, but Signs of Progress are Evident

Título en castellano:

Mejora en la Seguridad de los Pacientes: Abundan los Desafíos, pero los Signos de Progreso son Evidentes

Introducción

La atención que se presta al antes ignorado tema de la seguridad de los pacientes aumentó desde que el Instituto de Medicina emitió su informe "Errar es humano: construcción de un sistema de salud más seguro", en 1999. A pesar de esto, las mejoras en la seguridad recién se están empezando a notar, a través del uso de la tecnología, sistemas organizados de atención e implementación de programas de informes de errores, que promueven su análisis y la divulgación de las lecciones así aprendidas. De acuerdo con los oradores de la Conferencia de Seguridad para los Pacientes, es imprescindible que el esfuerzo se realice a nivel nacional. En el evento, los participantes identificaron las barreras que existen para la mejora de este tema: cuestiones culturales, carencia de un enfoque basado en sistemas y falta de coordinación entre los prestadores de atención médica. Uno de los oradores indicó que, luego de 3 años del informe del Instituto de Medicina, donde parecía evidente la necesidad de evitar los errores y simple la solución, lo único obvio es que nada es simple.

Nuevas prácticas de seguridad del *National Quality Forum* (NQF)

Lo más destacable de la conferencia fue el informe del NQF de nuevos estándares en la seguridad de los pacientes, llamado "Prácticas seguras para un mejor cuidado de la salud". Consiste en 30 prácticas que, si fueran universalmente adoptadas, en opinión del Presidente y CEO del NQF reducirían sustancialmente la incidencia de errores médicos en los hospitales.

El informe recomienda realizar prácticas basadas en evidencia para 5 categorías clave en la seguridad de los pacientes: 1) crear una cultura de seguridad; 2) equiparar las necesidades de cuidado de la salud con la capacidad de brindar servicio; 3) facilitar la transferencia de información y comunicación clara; 4) adoptar prácticas seguras; 5) aumentar el uso seguro de medicación. A la cabeza de las prácticas de seguridad está la creación de una cultura de seguridad que cambie de una que culpa los errores médicos a otra que fomente el informe de errores en una atmósfera no putativa. Los pacientes deben estar advertidos de que hay menos posibilidades de error en lugares donde se manejan altos volúmenes de consultas que en aquellos en que los procedimientos se realizan con poca frecuencia. Otras prácticas de seguridad clave son: 1) crear protocolos específicos para asegurar la atención adecuada; 2) asegurar que todos los pacientes de terapia intensiva sean atendidos por médicos certificados en cuidados críticos; 3) involucrar a los farmacéuticos en los procesos de uso de medicamentos, asegurándose de que estén disponibles para consultas; 4) grabar todas las indicaciones médicas verbales y solicitar que los que las deben ejecutar las repitan para verificar la precisión; 5) usar sólo abreviaturas y dosificaciones estandarizadas cuando se realiza una prescripción. Esto permitiría a las organizaciones ir de un modo reactivo a otro proactivo. Las prácticas deben ser lo suficientemente específicas como para que puedan ser transmitidas y que los auditores determinen si se cumplen o no. Otros criterios incluyen la evidencia de

efectividad en la reducción de errores y la posibilidad de ser generalizable. Se eligen prácticas que puedan ser beneficiosas para muchos pacientes y que estén listas para ser implementadas.

Errores en la medicación: terreno fértil para mejoras en seguridad

De todas las áreas posibles, la de medicamentos es una de las más importantes en la implementación de mejoras a corto plazo. El *Institute for Safe Medication Practices* educa acerca de eventos adversos y realiza el análisis de errores informados a una base de datos nacional. Será necesario utilizar prescripciones computarizadas, estandarizar las abreviaturas y designaciones de dosis, prohibir la redacción manual de prescripciones e indicaciones, estandarizar los prospectos y envases, e identificar claramente las drogas que requieren de más cuidado. Se sabe que 20% de las drogas son responsables del 80% de los errores en la medicación. La estandarización e implementación de protocolos de manejo de drogas reducirá los errores en forma significativa.

Barreras a la mejora en la seguridad

La principal barrera es la cultura de "culpa y vergüenza" respecto del tratamiento de pacientes víctimas de errores médicos. A diario se nos recuerda que vivimos en este tipo de cultura, y si ocurre algo malo, alguien tiene derecho a algo (compensación). En este ambiente, las organizaciones de salud desarrollan una contracultura que desalienta a los médicos a informar de los errores, por temor a perjuicios en la reputación o a sanciones. El entrenamiento médico se centra en la autonomía del médico más que en la toma colaborativa de decisiones. Esta tradición desalentó la formación del tipo de grupos interdisciplinarios que probaron ser efectivos en la erradicación de fuentes potenciales de error, e impidió la adopción de un enfoque sistemático en la seguridad, algo habitual en otras industrias fuera de la de la salud. La insistencia dentro de las organizaciones de salud en determinar qué persona está en falta, más que en la identificación del defecto del sistema que llevó al error, deterioraron marcadamente la seguridad. Otras barreras que impiden las mejoras en seguridad son las fallas en las organizaciones de salud en establecer a la seguridad como una prioridad, la consideración y análisis inadecuado de errores, la carencia de infraestructura, y la falta de disposición de proveedores y consumidores de reconocer la magnitud del problema. Ni los médicos ni los pacientes ven a estas barreras como auténticas amenazas, sino que existe un fenómeno psicológico, llamado sesgo optimista: si se le dice a un médico o a un paciente que las chances de que ocurra algo malo es del X%, y se les pregunta cuáles piensan que son las probabilidades de que ocurra respecto de que no ocurra, la mayoría pensará que es 1/20 del 1% de lo informado. El hecho de que las organizaciones líderes no pongan a la seguridad como una prioridad puede obedecer a cuestiones económicas, tales como estrechos márgenes de ganancia, recursos inadecuados o falta de personal. Los administradores deben además estar involucrados en las iniciativas de mejora de la seguridad. Un problema fundamental es que las organizaciones que invierten en seguridad no son las mismas que ven los resultados. Aun en las instituciones con un sistema de informe de errores bien establecido, la retroalimentación puede ser insuficiente, y el conocimiento adquirido en el análisis de errores rara vez se comparte fuera de la institución. Por eso se siguen produciendo los mismos errores.

Ingreso computarizado de prescripciones médicas (ICPM): promesas y

problemas Los sistemas de ICPM son una de las herramientas más poderosas que los hospitales pueden utilizar para disminuir la incidencia de errores médicos, pero sólo fueron adoptados por 5% de los hospitales en EE.UU., básicamente por los costos y la resistencia de los médicos. Al computarizar los procedimientos de prescripción, se reducen los errores en dosis, frecuencias o vías de administración. También permite la comunicación entre diferentes hospitales, otro aspecto generador de errores que quedaría resuelto. Pocas instituciones tienen los recursos financieros y logísticos necesarios para implementar sistemas de ICPM.

Organizaciones que realizan iniciativas para mejoras en la seguridad

Durante décadas, la UCLA confió en su reputación como indicador de la calidad de atención. Pero últimamente varios hechos la llevaron a intensificar la atención en la seguridad y promover iniciativas relacionadas con cambios en la actitud. Hoy día, en la UCLA se realizan informes que detallan el desempeño en la seguridad del paciente, tasas de infecciones, satisfacción de los pacientes y costos, entre otros. Además se publican

folletos acerca de la seguridad en diferentes idiomas. Hay otras iniciativas relacionadas con la seguridad: la realización de rutina del análisis de las causas de los eventos significativos, institución de rondas de seguridad, y participación en la alianza estratégica para la reducción de errores junto con la Universidad de California.

Los compradores de salud ayudan en la mejora de la seguridad de los pacientes

Estas organizaciones están decididas a incluir en los contratos con los hospitales estándares de seguridad. Uno de los líderes de estas empresas expresa que el problema "no pertenece a nadie". Todas las partes involucradas tienen excusas. Todos son responsables pero nadie se hace cargo. Recién empezaron a aparecer las iniciativas de pago por desempeño, que forzarán a la industria de la salud a responder a variaciones en los costos, basados en el progreso de los prestadores hacia las mejoras en la seguridad.