Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

# BOLETÍN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS Y BIOLÓGICOS
SECCIÓN ESTUDIOS CLÍNICOS

**Nº02 | Noviembre 2021**

**Organización y coordinación**
BQ. María Eliana Ocampo Bustos
QF. Joaquín Márquez Menanteaux
M.V. Ricardo González Valdenegro
M.V. Raúl Gatica Villagrán
QF. Nicolás Gutiérrez Vivanco

Sección Estudios Clínicos.
Subdepartamento de Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos.
Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
ISP

**Comité Editorial**
QF. Patricia Carmona Sepúlveda
QF. Nicolás Gutiérrez Vivanco

**Gráfica y diagramación**
Luis Nuñez, Diseñador en Comunicación Visual
Unidad de Comunicaciones e Imagen Institucional ISP

## Editorial

Ha pasado relativamente rápido este 2021, y ¡seguimos con la pandemia de COVID-19!

Tenemos que seguir cuidándonos, respetando las indicaciones del Gobierno y Ministerio de Salud. Esto quiere decir, el uso de mascarillas, lavado frecuente de manos, distanciamiento entre personas, entre otras.

Hemos podido apreciar como sociedad el potente efecto de las vacunas contra el coronavirus, desde la primera autorización de uso de emergencia en la cual participamos de manera relevante como Instituto en diciembre de 2020, como gran medida de salud pública, pudiendo evitar de forma importante durante este año los contagios, las hospitalizaciones por complicaciones respiratorias e incluso las muertes asociadas a COVID-19. Además, como el primer país sudamericano, dimos el trascendental paso de autorizar el uso de Coronavac, una vacuna de virus inactivado, en niños y niñas desde los 6 años, habiendo hecho una revisión estricta y exhaustiva de los estudios clínicos disponibles, pudiendo proteger a nuestros pequeños de afecciones graves derivadas del COVID-19, como el ya descrito y mortal Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (MIS-C, por sus siglas en inglés, o también conocido como PIMS).

Quisimos, como Instituto de Salud Pública, en este Segundo Boletín de Estudios Clínicos, detenernos un poco en temas que siguen a la autorización de protocolos de investigación clínica, tan relevantes como la Fiscalización o Inspección de estudios clínicos, a través de antecedentes históricos, estadísticas claves, así como información sobre datos recientes de seguridad de vacunas anti SARS-CoV-2, una espectacular y completísima entrevista a un investigador chileno promisorio con sus anticuerpos de alpaca, el anuncio de una propuesta de normativa para estudios clínicos que utilicen productos biológicos y la descripción de un concepto asociado a la investigación científica, con el fin de continuar familiarizándolos con la terminología.

# Fiscalizaciones de estudios clínicos: Antecedentes históricos y actualidad

Autor: M.V. Raúl Gatica Villagrán

Revisor: QF. Nicolás Gutiérrez Vivanco

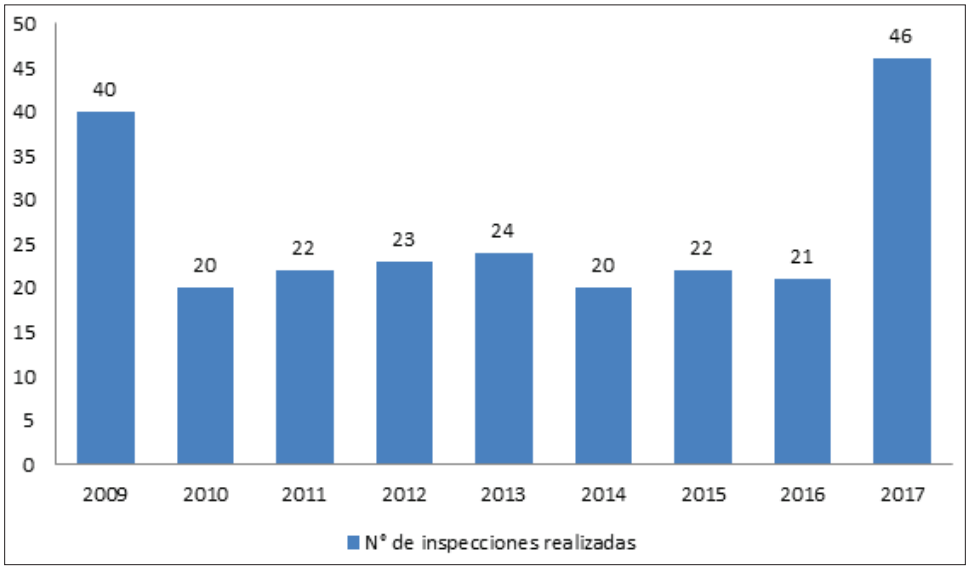
Con el objeto de velar por la correcta ejecución de los estudios clínicos, lo cual se traduce en resguardar la seguridad, integridad, bienestar y salud de sus participantes, la Sección de Estudios Clínicos del Subdepartamento de Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos, perteneciente al Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), del Instituto de Salud Pública de Chile, inicia el año 2008 la importante labor de fiscalización de estudios clínicos, realizándose en ese año 38 visitas de inspección a distintos centros de investigación, públicos y privados (clínicas, hospitales, centros médicos, entre otros), en los cuales se llevaron a cabo estos proyectos de investigación de distintas fases y áreas terapéuticas.

La Inspección o Fiscalización se define como la acción de la(s) autoridad(es) regulatoria(s) de realizar una revisión o fiscalización oficial, en el contexto de sus competencias legales, de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso que la(s) autoridad(es) considere(n) esté relacionado con el estudio clínico o investigación y que pueda ser localizado en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del patrocinador y/o de la organización de investigación por contrato (OIC) o en otros sitios que la(s) autoridad(es) regulatoria(s) considere(n) apropiados (1).

Dicha labor incluye la revisión de los archivos del investigador, así como también todo lo que concierne al producto en investigación (fármaco del estudio clínico) y a los antecedentes clínicos de los sujetos participantes (ficha clínica). Es importante resaltar que las fiscalizaciones de estudios clínicos se realizan tanto en la región metropolitana, así como en regiones del norte y sur de nuestro país, abarcando de manera representativa, todo el territorio nacional.

Entre los años 2009 y 2017, se realizaron 40, 20, 22, 23, 24, 20, 22, 21 y 46 fiscalizaciones de estudios clínicos, respectivamente. Estas fiscalizaciones corresponden a visitas de inspección de rutina o por causa.

En el año 2018, con el objetivo de potenciar las inspecciones de Buenas Prácticas Clínicas con la verificación de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución, se inicia el Plan Integrado de Fiscalización de Estudios Clínicos, el cual consiste en realizar inspecciones a centros de investigación,



en conjunto con la Sección Buenas Prácticas del Subdepartamento de Inspecciones, del mismo Departamento ANAMED. En ese año se llevaron a cabo 22 inspecciones, de las cuales 19 fueron de rutina o de orden general y 3 fueron por causa o de orden específico. En este mismo marco, en el año 2019 se realizaron 15 inspecciones, de las cuales 12 fueron de rutina (orden general) y 3 fueron por causa (orden específico). Debido a una evaluación de buen cumplimiento y adherencia de las inspecciones de estudios clínicos en estos años, en el año 2020 se llevaron a cabo 9 inspecciones, 7 de orden general y 2 de orden específico.

En lo que va del año 2021 se han efectuado 10 inspecciones, 8 de orden general y 2 de orden específico.

Al finalizar el proceso de inspección en el centro de investigación, se realiza la reunión de cierre en la cual se efectúa la lectura del Acta de Inspección, documento oficial en el cual queda establecido lo verificado durante el proceso de fiscalización, que incluye la constatación y consignación de los hallazgos evidenciados, los cuales pueden ser de tipo 1, tipo 2 o tipo 3, o cualquiera de sus combinaciones:

- Hallazgo Tipo 1: No cumplimiento crítico que pone en riesgo la vida o la salud de las personas, sobre el cual será necesario adoptar una medida sanitaria e iniciar el proceso sancionatorio (sumario sanitario). Se relaciona con faltas serias del investigador o del equipo en el manejo del producto en investigación, violaciones importantes del protocolo, proceso de consentimiento informado, entre otros, que afecten la salud y/o seguridad de los sujetos del ensayo clínico.
- Hallazgo Tipo 2: No cumplimiento que pone en riesgo potencial la vida o la salud de las personas, sobre el cual se iniciará el proceso de sanción (Sumario Sanitario). Involucra problemas en el manejo (almacenamiento, contabilidad, dispensación) de la medicación del estudio, desviaciones de protocolo, entre otros, que afectan potencialmente la seguridad e integridad de los sujetos en investigación.
- Hallazgo Tipo 3: No cumplimiento menor, dado el cual no existe un riesgo a la vida o salud de las personas, sobre el cual se determinará un plazo para su corrección. El no cumplimiento de estos plazos será elevado a un incumplimiento tipo 2. Son hallazgos de tipo administrativos, dependiendo de la documentación revisada (2).

Cabe destacar la labor crucial que ha desempeñado la Sección de Estudios Clínicos en el contexto de la Pandemia por SARS-CoV-2, en relación a las fiscalizaciones, debiendo adoptar la modalidad de inspección remota desde Junio de 2020 a la fecha.

En el transcurso del año 2021 y continuando con la modalidad remota, se han realizado fiscalizaciones de estudios clínicos de vacunas y de productos farmacéuticos para el combate de la COVID-19.

Sin duda que la labor de fiscalización ejercida por la Sección de Estudios Clínicos es clave en la adecuada ejecución de un estudio clínico, velando de manera cabal por la seguridad e integridad de sus participantes, contribuyendo así a la protección y resguardo de la salud pública de nuestro país.

## Referencias

(1) Resolución Exenta ISP N° 460 de fecha 30 de enero de 2015, Guía de Buenas Prácticas Clínicas.

(2) Resolución Exenta ISP N° 5174 de fecha 30 de diciembre de 2016, Guía de Inspección de Estudios Clínicos Farmacológicos del Instituto de Salud Pública de Chile.

# Estadísticas de las inspecciones de estudios clínicos en Chile

Autor: BQ. María Eliana Ocampo Bustos

Revisor: QF. Nicolás Gutiérrez Vivanco

## Número de inspecciones por año

Durante el año 2021 se realizaron 10 inspecciones de estudios clínicos. Esto representa un incremento de 11% respecto del año 2020, sin embargo, hay una disminución al comparar desde el año 2018 a la fecha (2018: 22; 2019: 15; 2020: 9; y 2021: 10), debido principalmente a una evaluación de buen cumplimiento y adherencia de las inspecciones de estudios clínicos en estos años. También es importante indicar, que desde el año 2018 las inspecciones son realizadas en conjunto con la Sección Buenas Prácticas del Subdepartamento de Inspecciones.

Los principales criterios para que un estudio clínico sea inspeccionado, son las fases iniciales de investigación, presentación y condiciones de almacenamiento del producto en investigación, inclusión de población vulnerable, impacto de la investigación en las decisiones de aprobación del producto, entre otros.

Hay que destacar que durante este año 2021, fueron inspeccionados los estudios clínicos de las vacunas COVID-19 de los laboratorios farmacéuticos Janssen, Sinovac, AstraZeneca y Cansino.

Los datos del número de inspecciones de ensayos clínicos realizados desde el año 2018 hasta el año 2021, se muestran en la tabla 1 y la evolución puede apreciarse en el gráfico 1.

## Tipo de visitas de inspección por año

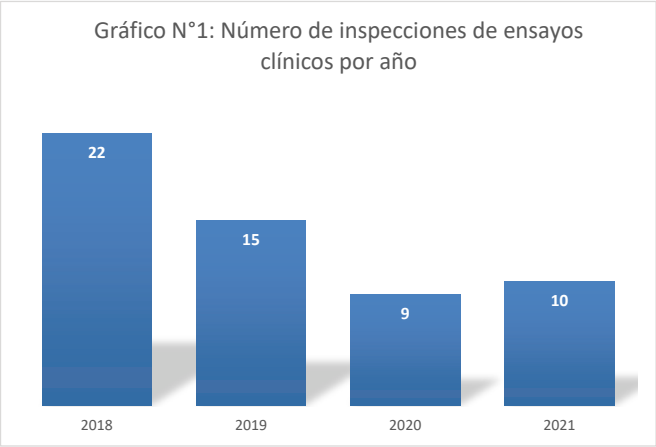
Las visitas de inspección realizadas corresponden a:

- Visita de inspección de rutina: Es aquella que se planifica en forma regular de acuerdo a los criterios de selección de estudios y centros de investigación clínica, que tiene por objetivo comprobar la calidad de los datos y comparar estos con los proporcionados por el patrocinador, y verificar la seguridad y bienestar de los sujetos enrolados.
- Visita de inspección por causa: Es aquella realizada cuando se sospechan malas prácticas en un ensayo clínico, en respuesta a reportes efectuados por el Patrocinador, ya sea de violaciones o cierre de un sitio de investigación, denuncias, o por hallazgos anteriores, clasificándose en:

- De revisión documental: Cuando se revisan antecedentes de infracción normativa presentados al Instituto. Por ejemplo, solicitud de renovación anual de estudio clínico fuera de plazo. Se deben citar a los representantes del solicitante al Instituto.
- Denuncia: Al recibir antecedentes por denuncia, que ameritan una inspección al centro.

**Tabla N°1:**
Número de inspecciones de ensayos clínicos por año

| | N° de inspecciones |
|---|---|
| 2018 | 22 |
| 2019 | 15 |
| 2020 | 9 |
| 2021 | 10 |



- Seguimiento: Cuando se inspecciona y se detectan hallazgos tipo 1 ó 2, se puede realizar una nueva inspección en el centro para corroborar que las medidas solicitadas se han adoptado.

Durante el año 2021 se realizaron 8 visitas de inspección de rutina y 2 inspecciones por causa de revisión documental. Al comparar las visitas de inspección de rutina entre el año 2018 a la fecha, éstas han disminuido un 42%. Las inspecciones por causa de revisión documental, se han mantenido en 2 por año, desde el 2018 a la fecha, exceptuando el año 2020 que no se realizaron. Estas inspecciones, corresponden a que no se han presentado solicitudes de renovación anual de estudios clínicos en el plazo correspondiente.

Los años 2018 y 2019 fueron presentadas 1 denuncia cada año, y por lo tanto se realizaron inspecciones por causa en los centros de investigación. Sin embargo, el año 2020 no se presentaron denuncias y este año a la fecha tampoco se han presentado.

Los datos del tipo de visitas de inspección por año, desde el 2018 hasta el año 2021, se muestran en la tabla 2 y la evolución puede apreciarse en el gráfico 2.

## Resultados en inspecciones

Tal como lo indica la Resolución ISP N° 5174/16, de acuerdo a la naturaleza de los hallazgos (incumplimientos), éstos se clasifican en hallazgos tipo 1, 2 o 3 (ver artículo de este boletín: "FISCALIZACIONES DE ESTUDIOS CLÍNICOS: ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y ACTUALIDAD").

De las 10 inspecciones realizadas en el año 2021, hubo dos hallazgos tipo 2, seis hallazgos tipo 3 y dos inspecciones no presentaron hallazgos.

Los hallazgos tipo 3 son los de mayor incidencia todos los años, correspondiente a un 68,2% de las 22 inspecciones el año 2018, 66,7% de las 15 inspecciones el año 2019, 66,6% de las 9 inspecciones el año 2020, y un 60% este año 2021.

Los hallazgos tipo 1 y 2 representan en el 2018 un 18,2%, el 2019 un 33,3%, el 2020 un 0%, y el 2021 un 20% de las inspecciones realizadas cada año.

Los resultados de las inspecciones por año, desde el 2018 hasta el año 2021, se muestran en la tabla 3 y la evolución puede apreciarse en el gráfico 3.

**Tabla 2:**
Tipo de visitas inspectivas por año

| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|---|---|---|---|---|
| Visita Inspectiva de Rutina | 19 | 12 | 7 | 8 |
| Visita Inspectiva por Causa - De revisión documental | 2 | 2 | 0 | 2 |
| Visita Inspectiva por Causa - Denuncia | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Visita Inspectiva por Causa - Seguimiento | 0 | 0 | 2 | 0 |

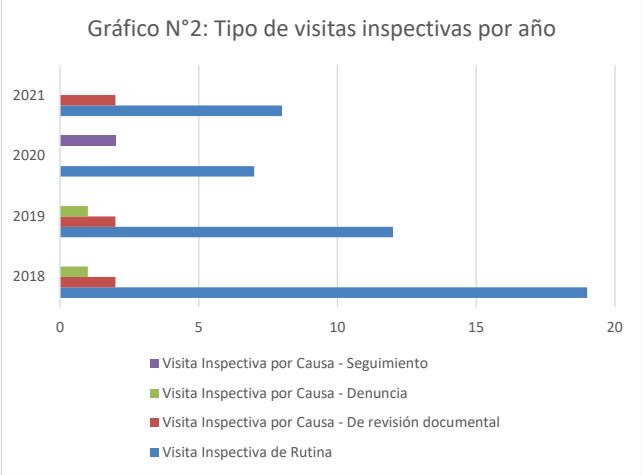



**Tabla 3:**
Resultados en inspecciones

| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|---|---|---|---|---|
| Tipo 1 y 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Tipo 2 | 3 | 4 | 0 | 2 |
| Tipo 3 | 15 | 10 | 6 | 6 |
| Sin hallazgos | 3 | 0 | 2 | 2 |
| NA | 0 | 0 | 1 | 0 |

## Centros de investigación inspeccionados públicos y privados

El año 2021 se realizaron 6 inspecciones a centros de investigación privado, 2 inspecciones a centros de investigación públicos y 2 inspecciones por causa de revisión documental, revisando los antecedentes del estudio clínico en el Instituto.

Los resultados de los centros de investigación inspeccionados públicos y privados por año, desde el 2018 hasta el año 2021, se muestran en la tabla 4 y la evolución puede apreciarse en el gráfico 4.

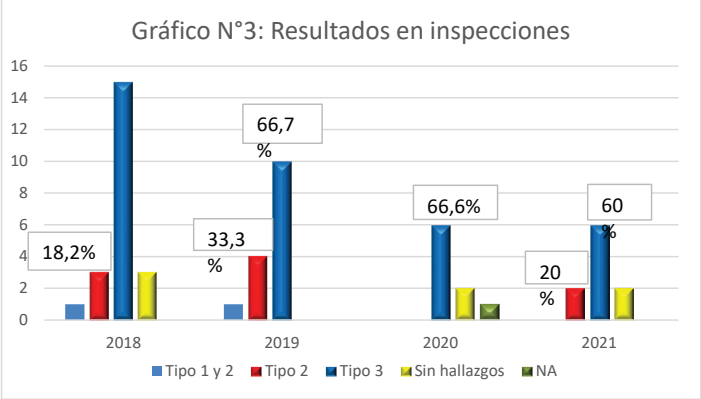
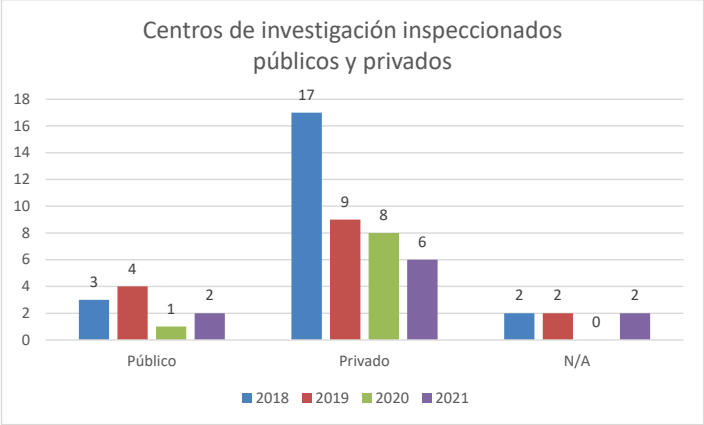



**Tabla 4:**
Centros de investigación inspeccionados públicos y privados

| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|---|---|---|---|---|
| Público | 3 | 4 | 1 | 2 |
| Privado | 17 | 9 | 8 | 6 |
| N/A | 2 | 2 | 0 | 2 |



Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

BOLETÍN DE ESTUDIOS CLÍNICOS N°02
NOVIEMBRE 2021

# Aspectos de seguridad de vacunas COVID-19: Casos de miocarditis y pericarditis

Autor: QF. Nicolás Gutiérrez Vivanco

Revisor: BQ. María Eliana Ocampo Bustos

Desde hace algunos meses se ha reportado y estudiado posibles vínculos entre las vacunas contra COVID-19, basadas en ARNm de Pfizer / BioNTech y Moderna, y varios casos esporádicos de miocarditis y pericarditis que se desarrollaron después de la vacunación.

## ¿Qué es la miocarditis y la pericarditis?

La miocarditis es una inflamación del músculo cardíaco (miocardio) y la pericarditis es una inflamación de la membrana que rodea el corazón (pericardio), y los síntomas de estas afecciones inflamatorias pueden variar. Sin embargo, a menudo incluyen dificultad para respirar, latidos cardíacos fuertes que pueden ser irregulares (palpitaciones) y dolor en el pecho.

Es difícil saber exactamente cuántas personas se ven afectadas porque a menudo no presentan síntomas. Por lo demás, muchos de los que contraen miocarditis están sanos.

La enfermedad puede ser provocada por varias afecciones por lo que la mejor forma de prevenirla es tratando las infecciones rápidamente y tomar medidas para prevenirlas.

La infección viral es la causa más común de miocarditis. Otras causas que pueden derivar en una miocarditis son: Virus Coxsackie B, Virus de Epstein-Barr (EBV), Citomegalovirus (CMV), Hepatitis C, Herpes, VIH, Parvovirus, Clamidia (una enfermedad común de transmisión sexual), Mycoplasma (bacteria que causa una infección pulmonar), Bacterias estreptocócicas (estreptococos), Bacterias estafilocócicas (estafilococos), Treponema (la causa de la sífilis), Borrelia (la causa de la enfermedad de Lyme).

Por su parte, la pericarditis puede producirse por una infección viral o un infarto. El síntoma más común es un dolor agudo y punzante en el pecho, que puede trasladarse hacia el hombro izquierdo y el cuello. La mayoría de los casos son leves y generalmente mejoran sin la necesidad de tratamiento. El tratamiento para los casos más graves puede incluir medicamentos y, con menor frecuencia, cirugía.

## ¿Cómo los expertos llegaron a estas conclusiones?

Para llegar a sus conclusiones, en julio de 2021 el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, sigla en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos analizó 145 casos de miocarditis y 138 casos de pericarditis en personas que recibieron Pfizer, así como 19 casos de miocarditis y 19 casos de pericarditis con Moderna (o Spikevax, como nombre comercial).

Todos los casos fueron reportados a través de Eudravigilance, una base de datos integrada por países del Espacio Económico Europeo (EEE), que incluye los 27 países de la Unión Europea, más Islandia, Liechtenstein y Noruega.

Desde una perspectiva general, estos casos se encontraban entre un total de 177 millones de dosis de Pfizer y 20 millones de dosis de Moderna administradas en el EEE al 31 de mayo. No obstante, el PRAC también consideró y revisó los casos recibidos de países de todo el mundo.

A diferencia de los ensayos clínicos, que involucran a un número limitado de voluntarios, las campañas de vacunación masiva en curso permiten la detección de eventos adversos

no reconocidos durante el uso de la vacuna en los ensayos debido a la inyección de dosis en pacientes con diferentes perfiles de pacientes e historias clínicas (1).

En relación a lo anterior, las autoridades sanitarias de Finlandia anunciaron a principios de octubre de 2021 la suspensión de la vacunación de los varones menores de 30 años con la vacuna anti SARS-CoV-2 de Moderna por el riesgo de inflamación cardíaca, sumándose así a la decisión adoptada por Suecia y Dinamarca. Se ha señalado que la vacuna de Moderna tiene un riesgo ligeramente mayor que otras vacunas de desarrollar miocarditis, según un reciente estudio elaborado en los países nórdicos.

La Agencia Finlandesa del Medicamento (Fimea) informó de que se han detectado hasta la fecha seis casos de inflamación cardíaca en Finlandia, donde se han administrado alrededor de un millón de vacunas de la firma estadounidense Moderna (2).

Adicionalmente, en un análisis de los casos de miocarditis reportados después de la administración de vacunas ARNm en el sistema de reporte de eventos adversos a vacunas de los Estados Unidos (VAERS, por sus siglas en inglés), se observó que el 76% de los casos notificados ocurrieron en hombres y la mediana de edad de los pacientes afectados fue de 19 años. Hasta fines de septiembre de 2021, mientras se continúa analizando esta información, se han calculado las siguientes tasas de reporte en EEUU: 40,6 casos por millón de segundas dosis de vacunas de ARNm COVID-19 administradas a varones de 12 a 29 años y 2,4 por millón de segundas dosis administradas a varones ≥30 años; las tasas de notificación entre las mujeres, en estos grupos de edad, fueron de 4,2 y 1,0 casos por millón de segundas dosis, respectivamente. Las tasas de notificación más altas se dieron entre los hombres de 12 a 17 años y de 18 a 24 años (62,8 y 50,5 casos de miocarditis notificados por millón de segundas dosis administradas de la vacuna de ARNm COVID-19, respectivamente).

En nuestro país, desde el 16 de diciembre de 2020, la vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech se encuentra autorizada para uso provisional, en el contexto de emergencia sanitaria, desde los 16 años de edad. A partir del 31 de mayo de 2021, el ISP amplió su autorización para ser administrada desde los 12 años de edad. Al 15 de agosto del presente año, se han administrado en nuestro país un total de 6.813.172 de dosis de esta vacuna y se han notificado al Centro Nacional de Farmacovigilancia un total de 11 casos de miocarditis y/o pericarditis relacionados con su administración. Ocho de estos casos corresponden a miocarditis (de los cuales, en 2 casos se describe conjuntamente pericarditis), dos casos de miopericarditis, y un caso corresponde a pericarditis. El promedio de edad de las personas afectadas fue de 22 años y la mediana, de 19 años [14-32 años], presentándose 7 casos en hombres y 4 casos en mujeres. Diez de los 11 casos fueron catalogados como

serios; a la fecha, cuatro han sido evaluados por el Comité de Expertos de Farmacovigilancia de Vacunas como “consistentes con la vacunación”. Los demás casos están en proceso de seguimiento y recopilación de antecedentes para ser evaluados cuando se cuente con toda la información necesaria (3).

Por otro lado, la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de Estados Unidos señaló el 31 de octubre de 2021 que está revisando reportes que sugieren que la vacuna contra coronavirus de Moderna puede causar problemas cardiacos en algunos adolescentes. Moderna solicitó autorización a la FDA para el uso de su vacuna en niños de 12 a 17 años en el mes de junio. Los adolescentes recibirían 100 microgramos de la vacuna, la misma dosis dada a adultos desde los 18 años. Sin embargo, la agencia estatal aún no se ha pronunciado sobre esta solicitud, pues requiere tiempo adicional para evaluar recientes análisis internacionales del riesgo de miocarditis después de la vacunación. Algunos estudios de Israel y Estados Unidos han relacionado las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna a casos raros y transitorios de miocarditis, con un riesgo más alto de la vacuna de Moderna. La incidencia de problemas cardiacos entre las personas que han recibido ambas vacunas es más alta en varones de 16 a 29 años. El riesgo comienza a declinar en niños de 12 a 15 años, y se espera que sea incluso más bajo en niños más jóvenes (4).

Es importante recalcar que los profesionales de la salud deben estar alertas a los signos y síntomas mencionados anteriormente, y, ante una sospecha de miocarditis, pericarditis o miopericarditis, notificar el caso inmediatamente al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública en los formularios o sistemas habilitados para ello (https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/nram/).

Después de la administración de la Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech, existe una probabilidad muy baja de que pueda aparecer miocarditis y pericarditis, mayoritariamente en hombres jóvenes, después de la segunda dosis de estas vacunas y durante los 14 días posteriores a la vacunación.

Finalmente, la vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech ha demostrado ser altamente efectiva (generalmente entre el 90 y el 100%) en los distintos grupos de edad, sexo, raza, índice de peso corporal y comorbilidades, por lo que el hallazgo de este evento no altera la relación beneficio/riesgo, positiva, de la Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech. Esto quiere decir que el beneficio que confiere esta vacuna al prevenir hospitalizaciones y muertes por COVID-19, supera claramente el riesgo de aparición de miocarditis y/o pericarditis, considerando que su presentación es muy rara y su evolución es, en su mayoría, moderada a leve (3).

## Referencias

(1) ¿Qué es la miocarditis, posible reacción de vacunas Moderna y Pfizer? La Agencia Europea de Medicamentos anunció en rueda de prensa los posibles efectos de ambas vacunas contra la COVID-19, 10-julio-2021, disponible en: *https://www.radioformula.com.mx/noticias/20210710/que-es-la-miocarditis-posible-reaccion-de-vacunas-moderna-y-pfizer/*

(2) Finlandia suspende Moderna en menores de 30 años por alerta de miocarditis, Finlandia se une a Suecia y Dinamarca que también suspendieron Moderna en varones menores de 30, 07-octubre-2021, disponible en: *https://www.eltiempo.com/mundo/europa/suspenden-uso-de-moderna-en-suecia-finlandia-y-noruega-623573*

(3) Nota Informativa de Farmacovigilancia, Revisión de seguridad de la vacuna COVID-19 Pfizer-Biontech: Reportes de miocarditis y pericarditis luego de su administración, 23 de septiembre de 2021, disponible en: *https://ispch.cl/wp-content/uploads/2021/09/Scan24-09-2021-151552.pdf*

(4) The F.D.A. is assessing whether the Moderna vaccine can cause heart problems in adolescents, 31-octubre-2021, disponible en: *https://www.nytimes.com/2021/10/31/world/moderna-covid-vaccine-teens-myocarditis.html*

# Entrevista a investigador

Autor: M.V. Ricardo González Valdenegro

Revisor: QF. Nicolás Gutiérrez Vivanco

**Dr. Alejandro Rojas Fernández**

Ingeniero en Biotecnología Molecular, Doctor en Bioquímica y Jefe del Laboratorio de Biotecnología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Austral de Chile.

**1.- Considerando la Pandemia originada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) que nos afecta y en consideración a las investigaciones que Ud. ha liderado en el uso de anticuerpos derivados de Camélidos, específicamente de Alpaca y su afinidad con la proteína Spike (S) del Coronavirus, ¿que nos podría comentar acerca de su utilización como producto farmacéutico de origen biológico?**

Me gustaría partir esta entrevista contando la historia de los anticuerpos de camélidos y cómo se expanden en el mundo como producto farmacéutico, hoy conocidos como Nanobodies. En 1989, dos científicos en Bélgica, el profesor en ese entonces Jan Steyaert y un postdoctorante Serge Muyldermans llegaban a la misma conclusión tras investigar la sangre de camellos. Ellos habían identificado un tipo de anticuerpos desconocidos hasta ese entonces ¿Que tenían de especial?, sucede que son más sencillos; nuestros anticuerpos y así los de todas las especies de mamíferos tienen dos fragmentos grandes también conocidos como cadenas pesadas, y dos fragmentos pequeños o cadenas livianas, los que interaccionan. Pues bien, una fracción importante de los anticuerpos de los camélidos sólo tienen cadenas pesadas.

En ese entonces, la observación fue una curiosidad biológica, pero lo suficientemente novedosa para que en 1990 el Dr. Muyldermans se encontrara en Marruecos comprando camellos por cerca de 800 mil pesos chilenos (1). En ese tiempo en Bélgica, así como hoy en Chile no existía una industria biotecnológica, ni financiamiento disponible, por lo que su camino fue muy de altos y bajos. Cuentan que tuvieron que hacer una colecta entre ellos para poder pagar la patente de su invención. Este descubrimiento fue el origen de una Spin-off biotecnológica llamada Ablyxn, la que cambia su enfoque hacia llamas y alpacas. Ablyxn luego de 3 décadas se transformó en el mayor éxito de historia de una empresa biotecnología internacional al ser vendida al gigante biotecnológico SANOFI en 3.9 billones de euros. La empresa al momento de venta había logrado más de 500 patentes, y 20 productos en ensayos clínicos, algunos muy exitosos. Finalmente, en 2018, logra la aprobación en Europa y Estados Unidos de la primera droga basada en Nanobodies, un anticuerpo contra la enfermedad púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, una enfermedad infrecuente, crónica y grave (2).

En el año 2016, caducan las patentes que limitaban el uso de camélidos establecidas inicialmente por el grupo belga. Ese año yo regreso a Chile con la intención de implementar esta tecnología en nuestro país. Mi formación en biología molecular y un colega de Nepal me animaron a tomar el desafío de crear la primera plataforma para la generación de nanobodies en Chile, a intentarlo sin haber visto una alpaca en mi vida fuera de un zoológico. Como nos ha sucedido en varias ocasiones, nuestros evaluadores no nos creyeron capaces y no logramos adjudicarnos proyectos nacionales como FONDEF, sin embargo, el Consejo Regional de la Región de los Ríos, nos creyó y de forma muy visionaria el año 2017 auspiciaron la creación de lo que llamamos la "Plataforma para la lucha contra virus emergentes", cuyo financiamiento se concretó a través de fondos de innovación para la competitividad regional (FICR). En este proyecto nos enfocamos en desarrollar una terapia contra el virus Hanta, un tema en el cual seguimos trabajando y avanzado.

Sumado al financiamiento inicial, hemos llegado a adjudicarnos múltiples proyectos de investigación por más de 2 mil millones de pesos, hemos generado 6 solicitudes de patentes y establecimos mejoras en los procedimientos para la identificación de nanobodies. Una de las asociaciones más fructíferas de nuestra plataforma ha sido el financiamiento y el apoyo del Ministerio de Ciencias y Tecnologías Sur Coreano, a través de coaliciones KOICID e INID-K (3)(4), de las cuales estamos muy agradecidos (5). Fue en este contexto durante enero del 2020 cuando nos enteramos de la gravedad de la situación y junto a mi equipo tomamos el desafío, de lograr, en sólo dos meses, aislar 15 familias de anticuerpos contra SARS-CoV-2.

Si bien hemos sido de los primeros en desarrollar Nanobodies neutralizantes contra SARS-CoV2, no logramos convencer a las autoridades en Chile de apoyar el desarrollo. Esperamos que la nueva administración tenga la visión necesaria para no dejar pasar oportunidades como ésta, que podrían haber salvado muchas vidas.

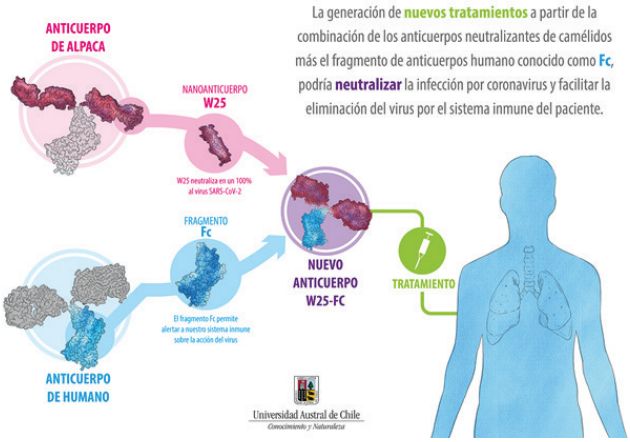
## 2.- ¿Podría indicarnos cómo se obtienen estos anticuerpos y de qué manera se pueden multiplicar para obtener un producto farmacéutico?

Los Nanobodies se obtienen al extraer la información genética desde las células que los producen: “los linfocitos de alpacas”. Para favorecer la afinidad de los Nanobodies con un patógeno en particular el procedimiento comienza con la inmunización de alpacas con fragmentos de la superficie de virus o bacterias, para luego aislar 10 millones de linfocitos, extraer la información genética que codifica para los Nanobodies y posteriormente replicar esta información de cada linfocito en bacterias individuales. Luego expresamos los Nanobodies en la superficie de las bacterias para luego aislar aquellas bacterias que transportan los Nanobodies de alta afinidad a través de nuestra tecnología de identificación.

Los Nanobodies al ser usados como antivirales tienen muchas ventajas, porque pueden ser producidos en bacterias, en levaduras o en células mamíferas en grandes cantidades en biorreactores. Son muy resistentes a temperatura y pH entre otras. La producción varía dependiendo de la presentación que se le quiera dar al fármaco, por ejemplo, un anticuerpo neutralizante que quiera ser entregado por nebulización será preferentemente producido en bacterias o levaduras; entre estos dos la tendencia es a producir Nanobodies en levaduras para evitar la contaminación con altos niveles de endotoxinas bacterianas.

De hecho, la venta de la compañía Ablyxn a SANOFI, ha demostrado el potencial de los Nanobodies como una de las herramientas con mayor potencial de la biotecnología moderna (6). El año pasado se desarrollaron múltiples Nanobodies contra SARS-CoV-2. Uno de los más exitosos, el Vhh-72 nuevamente liderado por científicos del VIB en Bélgica, ha llegado a levantar 50 millones de dólares para su desarrollo y se aventura a comenzar ensayos clínicos de Fase 1 (7).

Nuestro anticuerpo, por otro lado, ha demostrado tener una alta afinidad, y reducir de forma efectiva la carga viral en ensayos preclínicos tanto cuando es administrado por vía intranasal como intraperitoneal en modelos animales. Al igual que el equipo belga, hemos generado una versión humanizada fusionada con el fragmento Fc de una inmunoglobulina humana, la cual nos encontramos produciendo en calidad cGMP alineados con las guías propuestas por el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile.



Alpaca de izquierda es Buddha, y compañía.
Fotógrafa: Yorka Cheuquemilla.

**3.- ¿Qué ventajas ha identificado en la producción y uso de estos anticuerpos en comparación con otros que actualmente están licenciados o en investigación para distintas enfermedades?**

Para mi equipo nuestros anticuerpos son siempre especiales, sin embargo, podemos decir que en este caso específico nuestro mejor Nanobody contra el SARS-CoV-2, "el W25", es realmente único en su clase. El año pasado, con frustración hemos visto que muchos desarrolladores de anticuerpos han logrado determinar la estructura de la proteína Spike y sus Nanobodies o anticuerpos, sin embargo, nosotros y nuestros colaboradores fallamos... la razón no fue simple de determinar, y el procedimiento para determinar la estructura tampoco. Sin embargo, recientemente lo logramos y la sorpresa ha sido inmensa al ver que nuestro sencillo anticuerpo extraído de una alpaca valdiviana tiene dos puntos de contacto con la proteína Spike: uno que neutraliza por competencia y un segundo sitio que contribuye a gatillar el estado postfusion de la proteína Spike.

En palabras simples, nuestro anticuerpo no sólo bloquea, sino que es un inhibidor permanente de la proteína Spike del virus, ya que induce un cambio irreversible en su estructura. Cuando lo comparamos con otros anticuerpos, la afinidad es ciertamente en el rango terapéutico, así también las dosis probadas en animales modelos para SARS-CoV2 se correlacionan con los mejores anticuerpos hoy aprobados de emergencia para uso humano en el mundo.

Nuestra plataforma nace con la propuesta de hacer frente a virus emergentes. Recientemente hemos generado dos familias de potentes nanobodies neutralizantes contra los virus Nipah y Hendra, dos de los virus respiratorios transmitidos por murciélagos más peligrosos del planeta, con una letalidad de un 75% y un 56% respectivamente. Adicionalmente, hemos creado la primera Spin-off de la Universidad Austral de Chile que aborda el gran desafío de generar Nanoanticuerpos para ser usados como enfermedades humanas y veterinarias (8).

**4.- ¿Cómo se gestó el proyecto en su laboratorio para la obtención de este producto de origen biológico?**

El 2015 junto al colega Dr. Gopal Sapkota trabajamos en desarrollar herramientas para la degradación dirigida de proteínas utilizando Nanobodies de alpacas, un desafío que tuvo como finalidad manipular los niveles de proteínas dentro de la célula al ser reconocidas por los Nanobodies y redirigidas hacia su destrucción. Ahora, la limitante para poder usar esta tecnología es la falta de Nanobodies contra proteínas intracelulares. Así cuando llegué a Chile luego de 11 años de formación en el extranjero, fue que mi colega me estimuló a intentar implementar la tecnología en Chile. Al principio no fue fácil. Junto a la académica y veterinaria Ananda Müller, recibimos las primeras alpacas y tuvimos que formarnos en el manejo. Afortunadamente al poco andar, la veterinaria argentina Teresa Pinto, experta en camélidos

Equipo de investigación.
Fotógrafa: Yorka Cheuquemilla.
*Imágenes y fotos son un aporte de propiedad intelectual del Dr. Alejandro Rojas.

sudamericanos, se sumó al equipo y dio el impulso necesario para lograr implementar la plataforma. Mientras, en el laboratorio montamos la tecnología apoyados por el equipo de Luis Ángel Fernández, un pionero de la tecnología de bacteria display en España.

## 5. ¿Cuáles han sido las dificultades encontradas por su grupo investigador para su desarrollo?

La mayor dificultad ha sido la falta de conocimiento y voluntad de algunas autoridades ministeriales respecto a los procedimientos necesarios para el desarrollo clínico de tecnologías en Chile. Sumado de alguna manera a la incredulidad y poca valoración del desarrollo científico local: ¿cómo podría una universidad de región encontrar una terapia contra el COVID-19? Creo que pensaban que no estábamos a la altura de este desafío global.

Cuando comenzamos el camino hacia el desarrollo de una terapia contra el coronavirus, al igual que nuestras autoridades y colegas, ignorábamos muchas aristas del proceso. A medida que avanzamos, muchas de estas dudas se fueron aclarando. De hecho, hemos sostenido 4 reuniones con las divisiones de biológicos, estudios clínicos y dispositivos médicos del Instituto de Salud Pública, hemos trabajado con 5 empresas de producción de biológicos certificadas para uso terapéutico y muchas empresas de servicios intermedios como desafíos en modelos animales y ensayos de toxicidad y farmacodinamia, fundaciones en Asia y múltiples farmacéuticas. Ha sido un año de aprendizaje muy intenso y hemos llegado a 3 importantes conclusiones:

i) Nuestro país cuenta de independencia y competencia para la autorización de biológicos, por lo que una terapia desarrollada en Chile podría perfectamente ser validada en Chile, y esta validación tendría un alto impacto en la región, ya que el ISP cuenta con la clasificación nivel IV, nivel que lo sitúa como referente en materia de medicamentos en la región de las Américas y el mundo;

ii) Hemos descubierto grandes aliados en el equipo del Instituto de Salud Pública, quienes desde un principio han acogido nuestras inquietudes y nos han guiado para llegar a buen puerto. Me atrevería a decir que comparten el deseo de ver desarrolladas terapias basadas en avances biológicos generados en nuestro país;

iii) Finalmente, en lo personal creo que hay mucho prejuicio en el desarrollo de medicamentos y mi sentir es que tanto autoridades como colegas creen que es ciertamente imposible desarrollar medicamentos en Chile. Hoy nuestro mayor anhelo es demostrar que es posible, incluso desde las universidades regionales, y así construir un camino donde a futuro muchos otros puedan aportar con soluciones locales a problemáticas incluso globales.

## 6.- Si se lograran obtener los fondos y la producción de los primeros lotes de estos anticuerpos de alpaca, ¿con qué institución/empresa proyectan iniciar los estudios clínicos y dónde serían realizados?

Tenemos una buena y una mala noticia al respecto, la mala es que no conseguimos fondos. La buena es que conseguimos un gran aliado, información, que por razones de confidencialidad no podemos entregar por el momento. Sin embargo, adelantamos que la producción de los lotes de ingeniería para los ensayos de estabilidad, toxicidad y farmacodinamia están programados para fines de este año. Una vez con estos, tenemos planeada una reunión conjunta con el ISP para comenzar la validación de la planta de producción, la cual contaría con certificación cGMP.

Actualmente nos encontramos en un escenario muy afortunado trabajando en el protocolo clínico que podría llegar a implementarse, y logramos asegurar fondos para todos los procedimientos necesarios para solicitar la autorización de ISP y comenzar los ensayos clínicos en Chile. Si bien nuestra intención es implementar los ensayos clínicos en Chile, hasta el día de hoy no contamos con los fondos para el ensayo clínico 1 y seguimos avanzado paso a paso a la espera que las nuevas autoridades nos den apoyo para esa última etapa.

## 7.- Por último, queremos conocer su opinión respecto al desarrollo biotecnológico en el país y el rol del Instituto de Salud Pública.

El 2020 ha sido el año de la ciencia, mi mamá me habla de PCR cuando tomamos un café, mientras mi padre interrumpe hablando de las variantes del virus. La ciencia y en particular la biotecnología ha penetrado profundamente en la sociedad. Países como Argentina han comprometido llegar a un 1% de inversión en ciencia y tecnología en 10 años, mientras en Chile de forma paradójica hemos visto fuertes recortes, sobre todo en las ciencias básicas y formación de posgrado. Mi sentir personal es que debemos fortalecer fuertemente la investigación básica y no olvidar que “sin ciencias básicas, no habría ciencia que aplicar”. Se requiere un equilibrio y una planificación estratégica vinculada con las necesidades regionales, como lo plantea el informe de UNESCO al respecto (9).

Me gustaría dar un ejemplo muy cercano y aprovecho esta oportunidad para destacar la labor de dos de mis colegas en la Universidad Austral de Chile, por un lado, la Dra. Andrea Silva quien lleva años trabajando en los cambios de expresión de genes en abejas expuestas a pesticidas, y por otro lado al Dr. Claudio Verdugo quien ha estudiado los coronavirus en aves, incluso aquí mismo en el famoso

parque Saval de la Isla Teja en Valdivia. Ambos científicos han puesto sus capacidades y talentos a disposición de la comunidad, logrando contribuir de forma invaluable al diagnóstico, trazabilidad y la secuenciación del genoma viral en la Región de los Ríos, lo que ha sido reconocido y validado por el ISP (10). Imagino que mis colegas nunca pensaron que mientras colectaban muestras de abejas o cormoranes en la selva valdiviana, podrían llegar a salvar tantas vidas a través del diagnóstico oportuno de un virus letal.

En conclusión, creo que la pandemia ha sacado lo mejor de nuestra comunidad científica, y así como Andrea y Claudio, en muchas otras partes del país los científicos y científicas han puesto a disposición de la comunidad sus saberes en todos los ámbitos del conocimiento, y sin lugar a dudas la directriz comandada por el ISP ha sido fundamental.

Nosotros aún desde la banca, pero ya precalentando, pretendemos poder aportar con un anticuerpo neutralizante contra Coronavirus en Chile y en países de pequeños y medianos ingresos durante el próximo año.

1- *https://originofimpact.sites.vib.be/en/nanobodies*
2- *https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/305*
3- *http://www.koicid.org/*
4- *https://inid-k.org/en*
5- *https://www.youtube.com/watch?v=fZcjeSgfwKM*
6- *https://www.science.org/content/article/mini-antibodies-discovered-sharks-and-camels-could-lead-drugs-cancer-and-other-diseases*
7- *https://exevir.com/*
8- *http://todoporlaciencia.com/capitulo-12-berking-biotechnology/*
9- *https://pep.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/46/2017/02/Informe-de-Unesco-sobre-la-Ciencia-Hacia-2030.pdf*
10- *https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/Protocolo-de-Toma-de-Muestra-en-Saliva-PCR-ISP-15.01.2021-version-3.pdf*

Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

BOLETÍN DE ESTUDIOS CLÍNICOS N°02
NOVIEMBRE 2021

# ¿Estudios Clínicos con productos biológicos en Chile? Propuesta de lineamientos

Autor: QF. Joaquín Márquez Menanteaux

Revisor: QF. Nicolás Gutiérrez Vivanco

El Instituto de Salud Pública, autoridad regulatoria a cargo del control de medicamentos en todas sus etapas, ha considerado necesario establecer recomendaciones y exigencias para realizar adecuadamente la investigación científica con productos biológicos, lo que incluye, pero no se limita a vacunas, sueros, hormonas, biotecnológicos o fármacos recombinantes, alérgenos, hemoderivados y terapias avanzadas. Esto permitirá la realización de investigación en Chile conforme a estándares y recomendaciones internacionales emitidas por OMS y por Agencias Regulatorias de Referencia, desde un enfoque multidisciplinario, que aborde la información de calidad, el desarrollo de la investigación preclínica y clínica, las consideraciones de buenas prácticas de manufactura (BPM), la autorización de los establecimientos productores, así como la autorización del respectivo estudio clínico. Esta norma tiene la intención de otorgar, además de los lineamientos específicos, orientación que permita estimular el desarrollo de la investigación en Chile con los mismos estándares de las agencias de alta vigilancia sanitaria, de manera que la evidencia resultante respalde tanto la calidad, como la eficacia y la seguridad de los productos biológicos.

Actualmente en países de alta vigilancia sanitaria (desde donde provienen gran cantidad de los productos biológicos en uso), es obligatoria la realización de estudios bajo estos estándares, lo que entrega confiabilidad de los resultados obtenidos, y de la calidad del producto, acompañado de una rigurosa vigilancia sanitaria, lo cual justifica la necesidad de contar con una normativa para la investigación con este tipo de productos en el país, lo que se acentúa por la actual pandemia ocasionada por SARS-CoV-2, en que las agencias regulatorias se han visto en la necesidad de autorizar la utilización de productos que siguen en proceso de investigación (etapa previa al registro sanitario).

Además, a este proceso de propuesta normativa, se ha considerado establecer un proceso de acompañamiento y asesoría para las instituciones relacionadas con la investigación preclínica y clínica en el país, de manera de contribuir a su correcto desempeño en este ámbito de la investigación, que permita la obtención de información fundamentada para respaldar los registros sanitarios de productos biológicos.

# Sección:
# "El concepto del día"

Autor: M.V. Raúl Gatica Villagrán

Revisor: QF. Nicolás Gutiérrez Vivanco

## CEGAMIENTO/ENMASCARAMIENTO EN UN ESTUDIO CLÍNICO:

Este concepto hace referencia al procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen la(s) asignación(es) del tratamiento bajo estudio:

- Cegamiento simple o simple ciego (Single-blind): generalmente se refiere a que el (los) sujeto(s) participante(s) del estudio clínico, desconoce(n) la asignación del tratamiento.
- Cegamiento doble o doble ciego (Double-blind): se refiere a que tanto el (los) sujeto(s), como el (los) investigador(es) que llevan a cabo el estudio clínico, desconocen la asignación del tratamiento.
- Evaluación ciega por terceros (Observer-blind): es cuando se recurre a un tercero, que desconoce el tratamiento que está recibiendo cada sujeto, para la valoración de la respuesta. Se utiliza cuando no es posible un diseño doble ciego.
- Doble simulación (Double-dummy): Procedimiento para mantener el carácter doble-ciego, que consiste en la administración de un placebo de características externas iguales a las de uno o varios tratamientos activos, en situaciones en las cuales la forma de presentación y/o pauta posológica (dosis, vía de administración y frecuencia) sea diferente en el grupo experimental y en el grupo control.

## Fuentes:

- Resolución Exenta ISP N° 460, Guía de Buenas Prácticas Clínicas, de 30/enero/2015.
- https://www.imim.cat › arxius › terminologia, Instituto Hospital el Mar de Investigaciones Médicas, Barcelona, España.