

Sitios clínicos, eslabón fundamental en la calidad de un ensayo clínico

Clinical sites, a fundamental pillar for the quality of a clinical assay

Dra. Ibis Riquelme Abreu, MSc. Sandra Álvarez Guerra, MSc. Zoe González Hernández, Lic. Lilia Saborido Martín

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) tiene como función fundamental la realización de ensayos clínicos a nuevos productos de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica cubana. Desde el año 2008 tiene implementado un Sistema de Gestión de la Calidad que trabaja basado en la mejora continua de sus procesos. Un factor de suma importancia para el buen desarrollo y garantía de los resultados de sus investigaciones, es el trabajo que brindan los sitios clínicos.

Objetivo: determinar las principales dificultades detectadas en los monitoreos realizados en los sitios clínicos.

Métodos: La evaluación de la calidad del trabajo de los sitios clínicos en el primer semestre del año 2011, se realizó teniendo en cuenta el cumplimiento o no de los requisitos planteados en la Guía de Buena Práctica Clínica para la investigación clínica.

Resultados: las principales dificultades se enmarcaron en los acápites de la institución, en los requisitos correspondientes a los recursos necesarios, a aspectos vinculados con el Comité Ética Institucional y en lo referido a las calificaciones y acuerdos con el investigador; aspectos estos que inciden en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas por parte de los sitios clínicos, lo cual repercute en la calidad del servicio brindado por el CENCEC.

Conclusiones: Este trabajo sirve como punto de partida para la mejora continua del Sistema de Gestión de Calidad de la organización a fin de encaminar los esfuerzos a la total aplicación del principio de las relaciones mutuamente beneficiosas con los proveedores.

Palabras clave: ensayos clínicos, BPC, sitios clínicos.

ABSTRACT

Introduction: the National Coordinating Center of Clinical Assays (CENCEC in Spanish) has the fundamental function of performing clinical assays in new products from the Cuban biotechnological and drug industry. Since 2008, the Center has the quality management system in place to continuously improve its processes. A key factor for good development and assurance of the results of its research is the work of the clinical sites.

Objective: to find out the main difficulties in the monitoring of the clinical sites.

Methods: the evaluation of the work quality of the clinical sites in the first semester of 2011 took into consideration the fulfillment or non-fulfillment of the requirements set in the Good Clinical Practice Guide for the clinical research.

Results: the main difficulties are found in the sections of the institutions, in the requirements for necessary resources, in issues linked to the institutional ethics committee and in qualifications and agreements with the researcher; these are aspects having an impact on the fulfillment of Good Clinical Practices by the clinical sites, which also affects the quality of service rendered by CENCEC.

Conclusions: this paper may serve as a starting point for ongoing improvement of the quality management system of the organization in order to direct our efforts to the total implementation of the principle of mutually beneficial relationships with the suppliers.

Keywords: clinical assays, good clinical practices, clinical sites

INTRODUCCIÓN

Las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) se definen como un conjunto de procedimientos para llevar a cabo los ensayos clínicos bajo los más estrictos principios éticos, de manera que se asegure que se han respetado los derechos, integridad y confidencialidad de los pacientes bajo investigación, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como que los datos obtenidos poseen la veracidad científica para ser aceptados por las autoridades reguladoras tanto nacionales como internacionales.¹

En 1997, la Junta Directiva de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), emitió la Guía E6 Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica (BPC). Esta considera las normas actuales de BPC de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud, cuyo propósito es contar con estándares aplicables a nivel mundial para la conducción de investigaciones biomédicas en humanos.² En el caso de Cuba, en el año 2000 se editó la última versión de las Normas de BPC cubanas tomando como patrón la Guía de la ICH después de una revisión y reestructuración de la primera versión, emitida en 1995, poniéndose de manifiesto la identificación, esfuerzo y necesidad por parte de la Autoridad Nacional Reguladora de

Medicamentos de Cuba (CECMED), de mantener estándares de calidad, en el proceso de evaluación clínica de los productos, durante su proceso de investigación y desarrollo (I + D) con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en el país.³

Esta Guía de BPC abarca diferentes capítulos donde se definen requisitos para las partes involucradas en el ensayo clínico. Una parte importante son los sitios clínicos. Atendiendo a esto la BPC estipula que un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo que haya recibido una opinión favorable/aprobación previa de un Comité de Ética de Investigación Científica (CEIC)/Comité de Ética y Revisión (CER); cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe estar calificado, por educación, formación y experiencia para realizar su labor. Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo; estos y otros requisitos conforman esta guía. En este trabajo se analizan los concernientes a los relacionados con los investigadores y la institución.

En Cuba, en el año 1991 se creó el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) que tiene como función fundamental la realización de ensayos clínicos a nuevos productos de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica cubana. Desde el año 2008 tiene implementado un Sistema de Gestión de la Calidad según las Normas ISO 9000, que trabaja basado en la mejora continua de sus procesos y en los principios de la calidad para lograr la eficacia y eficiencia del sistema; uno de ellos, las relaciones mutuamente beneficiosas con los proveedores. En este caso los sitios clínicos, donde se realizan estas investigaciones, son proveedores de suma importancia pues aportan los datos necesarios para los resultados de las investigaciones, por lo que detectar y trabajar en los problemas que presenten estos traerá consigo que no se afecte la calidad de los ensayos contribuyendo a la mejora continua del sistema.

Por tal motivo este trabajo se trazó como objetivo determinar las principales dificultades detectadas en los sitios clínicos, en el primer semestre del 2011.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo para detectar los problemas en las visitas de monitoreo a los 70 sitios clínicos (proveedores de servicio del sistema de calidad del CENCEC), reflejados en las fichas de monitoreos en el primer semestre del 2011.

Se estudiaron las directrices para las BPC en Cuba y se valoró el cumplimiento o no por parte de los sitios de los requisitos planteados en dicho documento.

Las deficiencias se cuantificaron y permitieron confeccionar una base de datos que mostró horizontalmente una visión del comportamiento de la calidad del trabajo de cada sitio, lo cual sirvió de base para la toma de acciones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los principales incumplimientos de requisitos establecidos en la BPC se enmarcaron en los capítulos de: Responsabilidades de los Comités de Ética, Calificación de los investigadores, Recursos en los sitios clínicos, Adherencia al protocolo por parte del investigador y en los Requisitos relacionados con el producto en investigación.

Respecto a las responsabilidades del Comité de Ética de los sitios clínicos del total evaluado, 26 (27,14 %) no cumplían con los requisitos establecidos en el capítulo 3.1; 3.2 de la BPC.³ Las deficiencias consistieron en demora en la aprobación de los protocolos y de sus modificaciones. Esto contribuyó negativamente en los tiempos de inclusión de los pacientes, pues para que un sitio comience a participar e incluir pacientes debe tener la aprobación del Comité de Ética, lo mismo sucede con la aprobación de las modificaciones que no deben comenzar a aplicarse hasta tanto tengan la aprobación. Es importante destacar que el papel del Comité es el de salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos de un ensayo clínico y la revisión del protocolo es una forma de garantizar esto, y dentro de los factores que influyen en esta demora se encuentra la carga asistencial que presentan los investigadores que limitan el tiempo disponible para sus otras funciones.⁴

Existió problemas con la evidencia de la calificación de los investigadores dado con el no predominio o desactualización de los *curriculum vitae* de los participantes en el sitio, aspecto este del investigador responsable y por consiguiente de la institución donde radica. Del total evaluado, 44 (62,85 %) no cumplían con este requisito (Fig.), según lo planteado en apartado 3.1.4.³ Como bien plantea este requisito es primordial la evidencia de las calificaciones de los investigadores, los cuales muestran así su formación y experiencia necesaria para la realización y cumplimiento del protocolo. Un elemento que pudo haber causado este incumplimiento fue el hecho de que no existiera el rigor suficiente para evitar que participe en la investigación un personal que no haya evidenciado antes su formación en la temática.⁵



Fig. Comportamiento de las deficiencias asociadas al investigador.

La otra situación detectada fue la falta de algunos recursos específicos para el desarrollo de los ensayos clínicos en el sitio. Del total evaluado, 65 (92,86 %) no cumplieron con este requisito, según se plantea en apartado 5.2 de la BPC.

Esta deficiencia fue la más reiterada y tiene una significativa importancia, pues se centró en falta de recursos en los servicios que participan en el ensayo para poder realizarlo con la calidad requerida. Se debe recordar que en los servicios se genera la mayoría de los datos de la investigación, pues en estos estudios es muy común que al inicio y durante el seguimiento se indiquen gran cantidad de exámenes de laboratorio. También muchos criterios de inclusión y de evolución necesitan de evidencias de anatomía patológica o del Departamento de Imagenología; es por ello de suma importancia que en los servicios involucrados se garantice la totalidad de los recursos mientras dure el ensayo.⁶

Las deficiencias en el cumplimiento del Protocolo se manifestaron por parte del investigador con 26 (37,14 %) y del resto del equipo de investigación en el sitio (departamentos de Laboratorio Clínico, Anatomía Patológica, Imagenología, Farmacia) con 19 (27,14 %). Estas estuvieron dadas por el no completamiento en tiempo de la documentación del ensayo, por ejemplo, cuadernos de recogida de datos. También se evidenció un llenado deficiente en las evoluciones de algunas historias clínicas y la no existencia de registros primarios en los servicios. Las causas que propiciaron estos incumplimientos fue el hecho de que en ocasiones el mismo investigador participa en diferentes ensayos a la vez, a esto se agrega el tener una alta carga asistencial.

En cuanto a los requisitos vinculados con el producto en investigación del total evaluado, en 23 (32,86 %) se observaron incumplimientos, que consistieron su deficiente conservación del mismo. Las causas se atribuyeron a la no existencia de equipos de medición de la temperatura en algunos casos y en otros a la no evidencia del certificado de calibración.

Se identificaron los requisitos más vulnerables para el cumplimiento de las BPC que garantizan la ejecución de los ensayos clínicos.

Este trabajo sirvió como punto de partida para la mejora continua del Sistema de Gestión de Calidad de la organización encaminando los esfuerzos a la total aplicación del principio de las relaciones mutuamente beneficiosas con los proveedores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alami M, Alfaro V. El ensayo clínico en España. Papel de los CRO en la aplicación de las Normas de Buena Práctica Clínica y como puente entre el centro hospitalario y el promotor de un Ensayo Clínico. 2001 [citado 20 oct 2011]. Disponible en: <http://www.farmaindustria.es/>
2. Conferencia Internacional de Armonización (CIARM). Guía tripartita armonizada de la conferencia internacional de armonización. Lineamientos para la Buena Práctica Clínica. Washington: FDA; 1997. [citado 20 oct 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>
3. CECMED. Buenas prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos en investigación. Regulación No. 16-2000. Directrices sobre buenas prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos. La Habana: CECMED. [citado 20 oct 2011]. Disponible en: www.bvv.sld.cu/download.php?url=regulaciones/124631184225
4. Vallvé C. Buena práctica clínica. Recomendaciones internacionales en investigación terapéutica. Madrid: Ed. Farmaindustria; 1990. p. 36.

5. U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations-A Risk-Based Approach to Monitoring. Washigton: FDA; Aug 2013. [citado 20 oct 2011].

Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>

6. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Metodología de la investigación. 2003. [citado 20 oct 2011].

Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion_helsinki.htm

Recibido: 21 de julio de 2014.

Aprobado: 28 de agosto de 2014.

Ibis Riquelme Abreu . Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).

Calle 200 esq 21. Atabey, Playa, La Habana.

Correo electrónico: ibis.riquelme@cencec.sld.cu