

# Análisis de Centros de Investigación Clínica: Calidad en la conducción de ensayos clínicos

Jesús Ramírez M.<sup>1</sup>, José R. Juárez E.<sup>1</sup>, Ernesto M. Bancalari B.<sup>2</sup>

## Resumen

En el presente estudio se buscó describir las prácticas de control de calidad interno usadas por los centros de investigación clínica en el Perú para la conducción de ensayos clínicos; así como, describir el rol del Químico Farmacéutico dentro del equipo de investigación. Para este propósito, se envió una encuesta a investigadores que realizaron ensayos clínicos en el período enero 2011 a agosto 2013 y que estén registrados en la base de datos del Instituto Nacional de Salud. De 134 investigadores contactados, 75 respondieron a la encuesta. Los resultados de las encuestas indican que los centros tienen implementados procedimientos o actividades de control de calidad en la conducción de los ensayos clínicos. Entre los métodos más comunes para supervisar las actividades realizadas en un centro de investigación, el 86,1 % tiene procedimientos estandarizados, paralelamente el investigador realiza reuniones periódicas con el personal del centro. Además, se observó que el Químico Farmacéutico actúa como parte del personal del centro de investigación asumiendo las responsabilidades de coordinador, dispensación y almacenamiento de la medicación de estudio.

*Palabras clave:* Ensayos clínicos, investigador, centros de investigación.

## Abstract

The purpose of this study is to describe the internal quality control practices implemented by Research centers in Peru in order to conduct clinical trials. It also describes the role of the pharmacist as part of the research team. An electronic survey was distributed to investigators that conducted clinical trials in the period between January 2011 and August 2013 and that were registered in the Instituto Nacional de Salud database. Seventy five surveys were answered from 134 investigators contacted. Data from the surveys indicate that investigational centers have implemented standard operative procedures (SOPs) or quality control activities in their clinical trials processes. Among the most common processes for clinical trials oversight in investigational centers 86,1 % of them have SOPs, also, the investigators have routine meetings with staff to review trial progress. Besides, it was observed that the pharmacist acts as part of the research team assuming the responsibilities of study coordinator, dispense and storage of investigational product.

*Keywords:* Clinical trials, investigator, investigational centers.

## Introducción

Los ensayos clínicos se diseñan para asegurar los perfiles de seguridad y eficacia de nuevos medicamentos, dispositivos médicos y pruebas diagnósticas. Para llevarse a cabo deben de seguirse procedimientos estandarizados y normas locales de regulación<sup>(1)</sup>.

Entender los principios que están detrás de los estudios clínicos permite evaluar la validez y confiabilidad de sus resultados. La mayor parte de estudios clínicos son auspiciados por la industria farmacéutica o compañías de biotecnología, pero los hay también auspiciados por organizaciones gubernamentales como el Instituto Nacional

de Salud de los EE. UU. y la Agencia Europea de Medicamentos. Contribuyen en el desarrollo de ensayos clínicos los organismos no gubernamentales, los hospitales y las universidades.

Si bien las agencias regulatorias de cada país norman los procedimientos para la aprobación de ensayos clínicos y registro de medicamentos, es usual referirse a la normatividad de la Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. para ilustrar el proceso de aprobación de una nueva droga, dado el alto nivel de vigilancia y el alto grado de especialización requerido. Según la FDA los proyectos de investigación deben pasar por diversas fases y, para cada una de estas, se debe diseñar ensayos clínicos específicos<sup>(2,3)</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Farmacia y Bioquímica-Universidad Nacional Mayor de San Marcos. <sup>2</sup> Profesor Principal Facultad de Medicina Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

El Manual de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), presenta un contenido estandarizado de calidad, ético y científico, para el diseño, conducción, registro y reporte de ensayos que involucren la participación de seres humanos como sujetos de estudio o de investigación<sup>(4)</sup>. El cumplimiento de esta normativa brinda aseguramiento público que los derechos, seguridad y bienestar del sujeto de estudio son protegidos consistentemente bajo los principios que tienen origen en la Declaración de Helsinki.

En el Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) a través del Instituto Nacional de Salud (INS) es el ente regulador de los Ensayos Clínicos, función que le fue delegada en el año 2003, habiendo sido previamente ejercida por la Dirección General de Salud de las Personas del Ministerio de Salud. Dicho rol se ejecuta a través de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica - OGITT la que tiene a su cargo la autorización de los ensayos clínicos bajo las condiciones y requisitos que establece la regulación, teniendo como objetivo velar por los derechos, bienestar e integridad de los participantes en investigaciones, así como su intimidad y la protección de sus datos, fomentando las prácticas éticas y la calidad de los procesos y difundiendo los resultados derivados de éstas<sup>(5)</sup>.

Además, la tendencia actual en la regulación de los ensayos clínicos se caracteriza por la búsqueda del incremento de estándares de calidad. Por otro lado, está pendiente el reto de promover el desarrollo de ensayos clínicos desde el Estado (universidades, centros de investigación, institutos especializados, hospitales, etc) para los aspectos que el país necesita, incluidos medicamentos huérfanos, enfermedades prevalentes y abandonadas, y el uso terapéutico de principios activos de especies vegetales originarias<sup>(6)</sup>.

El presente trabajo, busca describir las prácticas o procedimientos de control de calidad interno usados en los centros de investigación clínica del Perú para la conducción de ensayos clínicos desarrollados en el período enero 2011 a agosto del 2013.

## Material y métodos

El diseño del estudio es de tipo descriptivo-trasversal debido a que se evaluaron los procesos utilizados por los centros de investigación para conducir ensayos clínicos en Perú, a través de una encuesta aplicada durante el período 25 de agosto al 11 de noviembre del 2013.

### Población de Estudio

La población estuvo compuesta por 314 investigadores los cuales fueron identificados a partir de la información disponible en la página web del INS<sup>(7-10)</sup>, donde se registran los estudios clínicos desarrollados en el Perú.

## Muestra

Para determinar el tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para la selección por muestreo aleatorio simple; obteniéndose una muestra de 74 investigadores para un error relativo de 10% y un nivel de confianza del 95%. Una vez determinado el tamaño de muestra, se seleccionó aleatoriamente a los investigadores a partir de la población de estudio.

### Criterios de inclusión

- Investigadores principales, registrados en la base de datos del INS, que condujeron estudios clínicos desarrollados durante el período 2011 al 25 de agosto del 2013.

### Criterios de exclusión

- Investigadores principales que realizaron estudios clínicos fuera del período de estudio.

## Materiales

- Página web del INS (Instituto Nacional de Salud)
- Encuesta electrónica, elaborada a través en la página web SurveyMonkey<sup>(11)</sup>.

### Elaboración de la encuesta

Se realizaron los siguientes pasos:

Elaboración de una encuesta digital basada en una revisión de manuales internacionales y locales; así como la revisión de artículos de investigación.

Consulta a expertos en investigación clínica para la elaboración de las preguntas a ser incluidas en la encuesta.

Encuesta piloto con 14 personas involucradas en investigación clínica para validar las preguntas incluidas en la encuesta.

### Recolección de datos y distribución de la encuesta

Se obtuvo la relación de investigadores a partir de la base de datos del INS, donde se registran los estudios clínicos desarrollados durante los últimos 3 años (período enero 2011 a agosto del 2013) identificando una población de 314 investigadores.

### Consideraciones éticas

El estudio y la encuesta fueron evaluados por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

## Resultados

Se contactó vía mail o presencial a 134 investigadores. De este grupo 98 aceptaron que se les envíe la encuesta a sus correos electrónicos, obteniéndose 75 respuestas; de las cuales 05 fueron respondidas parcialmente y 70 en su totalidad.

Además, se indica que algunas preguntas realizadas fueron de opción múltiple por lo que el porcentaje expresado en las tablas se ha calculado en base al total de encuestados que respondieron las preguntas formuladas.

## Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos, el análisis realizado en este trabajo describe las prácticas actuales realizadas durante la conducción de ensayos clínicos y los procesos de control de calidad usados en los centros de investigación del Perú. Dichas prácticas se realizan en el marco del Manual de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6 y el Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú<sup>(12)</sup>.

La encuesta utilizada en el presente estudio fue dirigida a investigadores principales de los centros de investigación registrados en la base de datos del INS. Esta decisión se tomó en base al Manual de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6 y al Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, donde indican que el investigador es la persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el centro de investigación donde esta se realiza. Además, si un estudio es conducido por un grupo de personas, el investigador, quien es el líder responsable del grupo, se le llamará investigador principal. También se consideró la guía elaborada por la FDA, el 2009, que tiene como objetivo aclarar a los investigadores y a los patrocinadores las expectativas de la agencia acerca de las responsabilidades del investigador para: (1) supervisar un estudio clínico en que algunas actividades son delegadas a empleados o colegas del investigador o terceros y (2) proteger los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del estudio<sup>(13)</sup>.

Por otro lado, de acuerdo al Manual de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6, el monitoreo es responsabilidad del patrocinador; sin embargo, es importante resaltar que “el investigador/institución debe conducir el ensayo clínico cumpliendo con el protocolo” y que “el investigador debe asegurar la exactitud, integridad, legibilidad, actualidad de la data reportada al patrocinador en los Formularios de Reporte de Caso (FRC) y en todos los reportes requeridos”. Por lo tanto, existe una responsabilidad dual en la conducción del ensayo clínico y en reportar la data exacta con el patrocinador, brindando todo lo necesario para asegurar que los investigadores e instituciones puedan llevar a cabo sus responsabilidades y verificar que puedan, efectivamente, cumplir dichas actividades<sup>(14)</sup>.

El grado de respuesta obtenido en este estudio fue de 75/134 (55,97%) usando el correo electrónico como medio de contacto, presencial para explicar el trabajo y encuesta web para analizar los resultados; lo cual es concordante con lo propuesto por Beede y col, 2007, quien concluye que la metodología que usa inicialmente un mail y posteriormente la encuesta web obtiene mayor grado de respuesta por parte de los participantes<sup>(15)</sup>. Esto también coincide con lo revisado por Mc Leod y col, 2013 donde indican que la forma más común de distribuir una encuesta a un médico es a través de un mail como contacto inicial y luego se administra el cuestionario<sup>(16)</sup>.

Los resultados presentados muestran las características del personal, las fases de ensayos clínicos, el plan de supervisión del centro de investigación y las responsabilidades del investigador principal.

Un limitante del estudio fue el grado de respuesta obtenido (55,4%); sin embargo se observa que la información mostrada en las tablas 1, 2 y 3 presenta similitud a la población total con respecto a establecimientos de salud donde se realizan estudios clínicos, fase de estudio llevadas a cabo en los centros de investigación y especialidad donde se realizan los estudios (estadísticas presentadas por el INS/OGITT).

Establecimiento de Salud	N	%
Clínica	34	45,3
MINSA	19	25,3
EsSalud	12	16,0
Hospitales de las Fuerzas Armadas	5	6,7
Consultorio médico privado no relacionado a las opciones anteriores	5	6,7
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100</b>

Fases	N	Total de encuestados	% **
<b>Fase I</b>	4	75	5,3
<b>Fase II</b>	33	75	44,0
<b>Fase III</b>	71	75	94,7
<b>Fase IV</b>	20	75	26,7

\*\* Porcentaje calculado como número de respuestas entre total de encuestados.

Con respecto a la composición del personal del centro de investigación (Tabla 4), se observó que el rol de sub-investigador (98%) dentro del equipo lo asume mayormente el médico; mientras que el rol de coordinador del estudio

Tabla 3

## Especialidades en las que se han conducido ensayos clínicos

Especialidad	N	Total de encuestados	%**
Neumología	17	75	22,7
Oncología	16	75	21,3
Infectología	12	75	16,0
Endocrinología	9	75	12,0
Cardiología	10	75	13,3
Reumatología	6	75	8,0
Otro*	14	75	18,6

\* Dermatología (2), Neurología (2), Oftalmología (2), Gastroenterología (1), Hematología (1), Medicina intensiva (1), Nefrología pediátrica (1), Oncología pediátrica (1), Pediatría (1), Psiquiatría (1), Urología (1)

\*\* Porcentaje calculado como número de respuestas entre total de encuestados.

(93,3%) es asumido frecuentemente por la enfermera y por el Químico Farmacéutico. A diferencia de lo presentado por la investigación de Yoshida <sup>(17)</sup> donde se encontró que el coordinador del estudio participa en un 60,7 %, en nuestro estudio se observa un alto índice de participación del coordinador. Este rol preponderante del coordinador de estudios facilita que el investigador se enfoque en la atención al paciente y los objetivos del estudio.

El Químico Farmacéutico participa como parte del personal del centro de investigación asumiendo principalmente las responsabilidades de coordinador de estudio (11,4 %) y farmacéutico del estudio (62,7 %). De acuerdo al artículo 90 del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú, se menciona que la dispensación de los productos en investigación se realizará obligatoriamente a través de una Unidad de Dispensación para Ensayos Clínicos, dependiente del Servicio o Departamento de Farmacia de la institución de

investigación donde se realice el ensayo clínico. Esto, indicaría que el Químico Farmacéutico debe estar involucrado con el centro de investigación para garantizar los procesos de buenas prácticas de dispensación y almacenamiento de producto de investigación.

En la sección, “Plan de supervisión del centro de investigación” en la figura 1 se observa, que el investigador principal disminuye la frecuencia de supervisión/participación de procedimientos del estudio; especialmente en las etapas de seguimiento y cierre del estudio. Por otro lado, se encontró que el 86,1% de investigadores tiene implementado como métodos de supervisión las reuniones de rutina con personal del centro y el uso de procedimientos operativos estándar (Tabla 5), lo que sugiere que, a medida que el estudio llega a la etapa de cierre, el investigador disminuye su participación directa, pero mantiene un plan de supervisión del estudio clínico en su centro de acuerdo a lo recomendado por la guía de la FDA <sup>(13)</sup>; esto debido a que el investigador delega actividades al personal del centro. Es importante mencionar que entre otras prácticas usadas por los centros de investigación se identificaron otros métodos como: interacción constante durante los procesos, reuniones extraordinarias en caso de eventos adversos o desvíos al protocolo, revisión de historias clínicas y calidad de información, conversación con los pacientes.

De acuerdo a la investigación de Gaudet <sup>(18)</sup>, el uso de Procedimientos Operativos Estándar específicos de un centro para el manejo de productos de investigación y sistemas de administración de medicamentos contribuyen a garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, lo cual muestra la efectividad de incluir procedimientos operativos estándar en el plan de supervisión del investigador principal.

Se muestra que, el personal al que se delega la administración y manejo del producto de investigación es el

Tabla 4

## Composición del personal del centro de investigación

Rol en el estudio <sup>(i)</sup>	Médico n (%)**	Enfermera n (%)**	Químico Farmacéutico n (%)**	Químico Farmacéutico n (%)**	N	Total de encuestados	%***
Sub-investigador(es)	73 (98,6)	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,3)	74	75	98,6
Coordinador(es) del estudio	11 (15,7)	51 (72,8)	8 (11,4)	8 (11,4)	70	75	93,3
Farmacéutico(s) del estudio (++)	3 (5,8)	16 (31,3)	32 (62,7)	32 (62,7)	51	75	68
Otro*					14	75	18,6

\* Laboratorista (3), Nutricionista (2), Biólogo (2), Obstetra (1), Técnico de enfermería (1), Psicólogo (1), Personal administrativo (4).

\*\* Porcentaje calculado como n/N.

\*\*\* Porcentaje calculado como número de respuestas entre total de encuestados.

<sup>(i)</sup> De acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas, el investigador delega responsabilidades a miembros calificados de su equipo, los cuales asumen roles de acuerdo a las responsabilidades que se les delega. Los roles ejercidos por el personal del centro de investigación son: sub-investigador, coordinador del estudio, farmacéutico del estudio.

<sup>(ii)</sup> Este rol, es delegado por el investigador principal a personal de su equipo para encargarse de la dispensación y almacenamiento de la medicación del estudio.

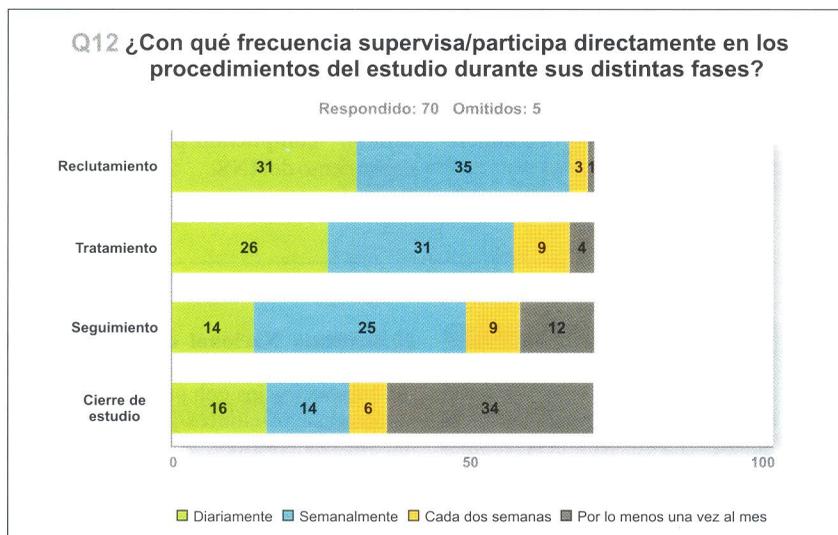


Figura 1

**Tabla 5**  
**Plan de supervisión de acuerdo al tipo de centro de investigación**

¿Cuáles son los métodos usados por usted para supervisar los procedimientos del estudio?

Establecimiento de Salud		Método a <sup>(1)</sup>	Método b <sup>(2)</sup>	Método a y b	Total
Clínica	N	4	2	26	32
	%	12,5	6,3	81,3	100,0
Consultorio médico privado	N	0	0	5	5
	%	0,0	0,0	100,0	100,0
EsSalud	N	1	0	11	12
	%	8,3	0,0	91,6	100,0
Hospitales de las Fuerzas Armadas	N	1	0	4	5
	%	20,0	0,0	80,0	100,0
MINSA	N	2	0	16	18
	%	11,1	0,0	88,9	100,0
<b>Total</b>	N	8	2	62	72
	%	11,1	2,8	86,1	100,0

\* Otros métodos: Interacción constante durante los procesos, reuniones extraordinarias en caso de eventos adversos o desvíos al protocolo, revisión de historias clínicas y calidad de información, conversación con los pacientes.

<sup>(1)</sup> Reuniones de rutina con el personal del centro para revisar el progreso del estudio.

<sup>(2)</sup> Guías de Procedimientos Operativos Estándar del centro de investigación.

**Tabla 6**  
**Administración y manejo del producto de investigación**

Respuestas	Total de encuestados	%*
Investigador Principal	70	2,8
Sub - investigador	70	22,9
Coordinador del estudio	70	70,0
Dispensador y almacenamiento de medicación de estudio	70	60,0

\* Porcentaje calculado como número de respuestas entre total de encuestados.

coordinador del estudio (70%) o al farmacéutico del estudio (60%) (Tabla 6). Dichas funciones están incluidas en el artículo 91 del Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú<sup>(12)</sup>; sin embargo, se indican que son responsabilidades de la Unidad de dispensación para ensayos clínicos; el cual al ser dependiente del servicio o departamento de farmacia de la institución, sugiere una mayor participación activa del Químico Farmacéutico.

### Conclusiones

Los centros de investigación evaluados tienen incluidos en sus prácticas actuales procedimientos o

actividades de control de calidad durante la conducción de un ensayo clínico, donde las principales actividades de supervisión son llevadas a cabo a través de reuniones de rutina con el personal del centro de investigación para revisar el progreso del estudio y el uso de guías/manuales/procedimientos operativos estándar.

El Químico Farmacéutico participa como parte del personal del centro de investigación asumiendo principalmente las responsabilidades de “coordinador de estudio” y “dispensador y almacenamiento del medicamento del estudio” cumpliendo parcialmente con lo establecido en el reglamento del INS.

### Referencias bibliográficas

1. **Fajardo N, Bayona A.** Investigación clínica en el Perú: situación actual y perspectivas. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2011;24(4):199-206.
2. **Shein-Chung Ch, Jen-pei L.** Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies. 2nd ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2004.
3. **Laporte J.** Principios básicos de investigación clínica. Barcelona: Fundación Institut Català de Farmacologia; 2007.
4. **International Conference of Harmonization. Guidelines for Good Clinical Practice.** Geneva: ICH; 1996. [En línea] consultado el 15 de enero del 2013. Disponible en: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf)
5. **Ensayos Clínicos en el Perú.** Lima; 2012 [en línea] Consultado el 19 de enero 2013. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/2/290/ensayos-clinicos/jer.290>
6. **Mazzetti P, Silva-Paredes G, Cornejo-Olivas M.** Rol del Estado en los ensayos clínicos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 2012;29(4):509-515.
7. **Instituto Nacional de Salud.** Búsquedas de Centros de Investigación Registrados. Perú; 2012 [en línea] Consultado el 19 de enero 2013. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/2/932/busqueda-de-centros-de-investigacion-registrados>
8. **Instituto Nacional de Salud.** Evaluación Previa para el Registro de los Centros de Investigación: Lista de Verificación. Perú; 2011 [en línea] Consultado el 19 enero 2013. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/2/930/presentar-solicitud-de-registro-de-centros-de-investigacion/jer.930>
9. **Instituto Nacional de Salud.** Resumen de Ensayos Clínicos del Perú. Perú; 2013 [en línea] Consultado el 19 enero 2013. <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/2/923/resumen-de-ensayos-clinicos-en-el-peru/jer.923>
10. **Instituto Nacional de Salud.** Estadísticas de los Ensayos Clínicos. Perú; 2013 [en línea] Consultado el 19 enero 2013. <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/2/829/estadisticas-de-los-ensayos-clinicos/jer.829>
11. **SurveyMonkey.** Acerca de Nosotros. 2013 [en línea] Consultado el 19 de enero 2013. Disponible en <https://es.surveymonkey.com/mp/aboutus/>
12. **Instituto Nacional de Salud.** Reglamentos de Ensayos Clínicos en el Perú. Lima: INS/MINSA; 2011. [En línea] consultado el 16 de enero del 2013. Disponible en : <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otpubs/pdf/ensayos%20clnicos%203%20de%20agosto%20de%202011.pdf>
13. **U.S. Food and Drug Administration. 2009.** Guidance for Industry - Investigator Responsibilities - Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects. [En línea]. Consultado el 17 de enero 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf>
14. **Zacharias C, Kramer J, Neaton J, et al.** Monitoring the quality of conduct of clinical trials: a survey of current practices. *Clin Trials* 2011; 8:342-349.
15. **Beede T, Locke R, Barnes S, et al.** Mixing Web and Mail Methods in a Survey of Physicians. *Health services research.* 2007;42:1219-1234.
16. **McLeod C, Klabunde C, Willis G, et al.** Health Care Provider Surveys in the United States 2000 - 2010: A review. *Evaluation & the Health Professions.* 2013;36(1):106-126.
17. **Yoshida Y, Zhang Y, et al.** Current situation of clinical trials in Beijing, China. *Contemporary Clinical trials.* 2012;33(4):583-388.
18. **Méthot J, Brisson D, Gaudet D.** On-site management of investigational products and drug delivery systems in conformity with Good Clinical Practices (GCPs). *Clin Trials* 2012;9:265-271.