

Manual de procedimientos para salas de hospitalización donde se ejecutan ensayos clínicos

Procedures Manual for hospital wards where clinical trials are executed

Dra. Tatiana Marañón Cardonne ^I; Dra. C Rosario León Robaina ^{II}; Dr. C. Homero Calixto Fuentes González ^I

I Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso". Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

II Universidad Oriente de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: el creciente desarrollo y competitividad durante la evaluación clínica de un fármaco a nivel internacional, impone mayores exigencias en el cumplimiento de los estándares para el registro de los productos médicos.

Objetivo: presentar el diseño del Manual de Procedimientos para salas de hospitalización que ejecutan ensayos clínicos

Métodos: se cumplieron una serie de etapas, donde se comenzó en primer lugar con el análisis de las dificultades encontradas en la visita de evaluación del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La segunda etapa de revisión documental, la tercera de discusión grupal y la cuarta de consulta a expertos.

Desarrollo: se elaboró el Manual de Procedimientos para salas de hospitalización que ejecutan ensayos clínicos. Quedó estructurado de manera inicial por una serie de contenidos de orden general y luego se establecieron los diferentes procedimientos que incluyeron, de enfermería, propios de la ejecución de ensayos clínicos, metrología, mantenimiento y verificación de equipamiento y del trabajo del nutricionista en sala. La elaboración del Manual estuvo contextualizada en la preparación del sitio para la recertificación en Buenas Prácticas Clínicas por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos médicos.

DeCS: BUENAS PRÁCTICAS DE MANIPULACIÓN; ENSAYO CLÍNICO; MANUALES; DIRECTRICES PARA LA PLANIFICACIÓN EN SALUD; METODOLOGÍA.

ABSTRACT

Background: the growing development and competitiveness during the clinical evaluation of a drug worldwide imposes greater demands on compliance with the standards for registration of medical products.

Objective: to present the design of the Procedures Manual for hospital wards where clinical trials are executed.

Methods: a series of stages were fulfilled, starting in first place with the analysis of difficulties found in the evaluations in the visit of the National Coordinating Center for Clinical Trials. The second stage was a document review, the third a group discussion, and the fourth was an expert consultation.

Development: a procedures manual for wards where clinical trials are executed was elaborated. It was first structured with a series of contents of general nature and then the different procedures were established: nursing, execution of clinical trials, metrology, equipment maintenance and verification and the Nutritionist work at the ward. Its elaboration was contextualized in clinical site preparation for recertification in GCP by the Center for State Quality Control of Drugs and Medical Devices.

Conclusions: an instrument, based on updated national and international regulations, was established, using a uniform methodology of different processes that are carried out in hospital wards while executing clinical trials in compliance with Good Clinical Practice methodology.

DeCS: GOOD MANIPULATION PRACTICES; CLINICAL TRIAL; HANDBOOKS; HEALTH PLANNING GUIDELINES; METHODOLOGY.

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores desafíos que enfrenta la industria biofarmacéutica, dentro del proceso de investigación desarrollo de un producto, después de ejecutada la etapa de investigación y parte del desarrollo, es el período de la evaluación clínica. En esta etapa, previo al registro y comercialización, son innumerables los recursos, esfuerzos, costos, el sistema organizativo y logístico que lleva implícito.

El surgimiento del ensayo clínico controlado como metodología portadora de la evidencia necesaria para la toma de decisiones, en la práctica médica, para evaluar diferentes procedimientos terapéuticos, tuvo lugar en la década de los 50 del siglo XX. El desarrollo de esta nueva metodología marcó un hito que ha trascendido el plano académico para dictar pautas en el ámbito regulatorio, para proteger la salud de la población. ¹

La demostración previa de eficacia y seguridad de un medicamento (ya sea para aprobar su comercialización o para aprobar una nueva indicación) es en la actualidad una exigencia de las diferentes regulaciones nacionales, así como en el ámbito internacional, pero la demostración de eficacia y seguridad solo puede realizarse a través de los estudios clínicos controlados. Esto significa que los resultados obtenidos en esos estudios son el principal determinante para la autorización y posterior comercialización del fármaco.²

Estos hechos ponen en evidencia la necesidad de contar con normas nacionales e internacionales para investigación clínica farmacológica. Dichas normas deben asegurar por un lado la solidez científica del estudio y por el otro garantizar la solidez ética. A su vez, deben establecer pautas que garanticen que los datos que surjan de las investigaciones sean conservados y puedan ser verificados, aparte del lugar donde se realice el estudio.³

Buenas prácticas clínicas (BPC) es un estándar para los ensayos clínicos que abarca el diseño, conducción, seguimiento, auditorías, análisis, registros, información y documentación de ensayos clínicos, que asegura que los estudios son válidos desde el punto de vista ético y científico, que las propiedades clínicas del producto farmacéutico (diagnóstica, profiláctica o terapéutica) bajo investigación están muy documentadas.⁴

Desde el punto de vista científico y ético, estas normas aseguran la estricta verificación de la trazabilidad de la información, así como, la ejecución de la práctica médica con la rigurosidad y

validación consecuentes a nivel de los estándares de calidad de la industria médico farmacéutica de los países del primer mundo.⁵

El creciente desarrollo y competitividad en este campo a nivel internacional, impone mayores exigencias en el cumplimiento de los estándares para el registro de los productos médicos. Comenzó entonces el proceso de certificación de los sitios clínicos para la realización de los ensayos clínicos, lo cual le brinda mayor credibilidad a los resultados obtenidos de las investigaciones realizadas en ellos y por ende, le proporciona mayor prestigio y competitividad al producto. En Cuba es necesario obtener esta certificación ante el empuje de su propia industria biotecnológica y farmacéutica, con un alto número de nuevos productos o indicaciones de productos ya registrados, que necesitan de la etapa de investigación clínica. Además, ante la necesidad de que sus resultados científicos sean en su totalidad confiables, frente a las exigencias de registros extranjeros, se impuso desarrollar un proceso de certificación de sitios clínicos para ensayos clínicos en la primera década del siglo XXI.^{6, 7}

En este contexto se insertó el Hospital General Universitario Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba. Centro con una participación activa en la ejecución de los ensayos clínicos multicéntricos a partir de una estrategia de apertura desde el año 2006. Basado en la experiencia de trabajo en la planificación y ejecución de ensayos clínicos, así como los avances tecnológicos y estructurales con que cuenta la institución, se propuso por parte del Centro Nacional

Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) iniciar el proceso de certificación en BPC que culminaría con la certificación del sitio en Octubre de 2011.

En el proceso de recertificación en BPC que comenzaría en 2014 con la inspección evaluadora por parte del CENCEC y, donde se tomó como referencia señalamientos y recomendaciones realizadas a los servicios de hospitalización que participan en la ejecución de los ensayos clínicos, que en sentido general, destacaron la necesidad de perfeccionar las acciones implementadas; condujeron a sistematizar una estrategia de trabajo en esa dirección que incluyó: la elaboración de un Manual de Procedimientos para salas de hospitalización que ejecutan ensayos clínicos, lo cual contribuyó a elevar la calidad en esta dirección y recertificar los servicios de hospitalización propuestos en marzo de 2015.

El objetivo del trabajo es presentar el diseño del Manual de Procedimientos para salas de hospitalización que ejecutan ensayos clínicos.

MÉTODOS

Para diseñar el Manual de Procedimientos para salas de hospitalización que ejecutan ensayos clínicos, se cumplieron una serie de etapas, desde Junio de 2014 hasta agosto del mismo año con su aprobación. Los métodos utilizados en el diseño de este instrumento fueron los siguientes:

En una primera etapa se tomaron como referencia las dificultades detectadas en la visita de evaluación y seguimiento del CENCEC en junio

de 2014 que se resumen de la siguiente manera:

- Deficiencias en la actualización y adecuación de los procedimientos de trabajo a cada sitio.
- Deficiencias en relación al carro de paro.
- Procedimientos de enfermería con errores.
- No existe registro amplio que evidencie el manejo del producto de investigación en sala.
- No evidencias del plan de mantenimiento que ejecuta electromedicina.

En la segunda etapa de revisión documental se realizó una búsqueda que incluyó el Manual de Procedimientos de enfermería.⁸ De igual manera, se revisaron documentos normativos sobre este tema de nivel nacional e internacional,⁹⁻¹² y se tomaron todos estos materiales como marco de referencia para la elaboración del Manual. También fueron revisados documentos y procedimientos propios de la actividad de ensayos clínicos, metrología y nutrición.

En una tercera etapa de discusión con los investigadores a partir de la documentación revisada, se elaboró una primera propuesta que se sometió a la revisión por parte de los investigadores clínicos, médicos y enfermeras de los servicios, también con los jefes de los departamentos de electromedicina y dietética. Las sugerencias fueron discutidas, se precisaron los detalles y se incorporaron nuevos elementos por consenso y quedó elaborada la propuesta final.

La cuarta etapa de criterio de expertos. Este método nos permitió consultar un conjunto de expertos para validar esta propuesta, sustentado en sus conocimientos, investigaciones

investigaciones, experiencias, donde se utilizó el método Delphi.¹³

De manera inicial se confeccionó un listado con las personas posibles de cumplir los requisitos para ser expertos en la materia a trabajar, se contactó con ellos y se les explicó de manera breve los objetivos del trabajo y los resultados que se deseaban obtener, así como la solicitud de manera individualizada para su participación en el panel. Para ello fueron evaluados varios criterios como: profesión, años de experiencia, categoría docente, vínculo con la actividad, actividades de superación relacionadas con el tema a tratar.

El panel quedó conformado por 11 expertos de procedencia nacional según los objetivos de la investigación. Para la selección de los mismos se determinó que fueran profesionales con 10 años o más de experiencia como monitores, inspectores o auditores a ensayos clínicos en los sitios clínicos del CENCEC y del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos (CECMED), con vínculo actual con la actividad y especialistas en Sistemas de Gestión de calidad.

Luego se procedió a la elaboración del instrumento, en este caso cuestionario, por los investigadores, que fue sometido a la consulta de los miembros del panel, se tuvo en cuenta la experiencia práctica y las evidencias de investigación. Se seleccionaron los tipos de pregunta de manera que las respuestas fueran precisas y cuantificables relacionadas con los aspectos a valorar del Manual de procedimientos que se adjuntó al

cuestionario para su revisión. La vía de consulta fue el correo electrónico.

Se realizaron tres rondas de consulta para lograr el consenso. En la primera ronda junto al cuestionario se adjuntó un documento aclaratorio con los objetivos de este método, algunos aspectos del tema a tratar, los plazos de la respuesta y la garantía del anonimato. En la segunda ronda cada experto recibió de nuevo el cuestionario con sus respuestas y el resultado del procesamiento estadístico de las respuestas del grupo en la primera ronda, se solicitó reevaluar sus valoraciones, donde se tuvo en cuenta las opiniones del resto y que argumentaran en caso de un cambio de opinión. La tercera ronda tuvo como objetivo aumentar la convergencia de las opiniones para así lograr el consenso sobre la propuesta del Manual de Procedimientos para validar el mismo.

Luego de cada ronda de preguntas se le entregó al experto los resultados del análisis estadístico de la respuesta grupal anterior y su cuestionario.

Los resultados de las diferentes rondas fueron procesados de forma estadística de manera sucesiva, donde se utilizó como medida de tendencia central la media.

Una vez validado el Manual por consenso de expertos, fue presentado ante el Consejo Científico de la institución el cual resultó revisado, evaluado y en último lugar por acuerdo quedó aprobada su implementación en las diferentes salas de hospitalización que ejecutan los ensayos clínicos. A la par por el Comité de Ética de las

Investigaciones y desde el punto de vista administrativo por el Director de la institución en agosto de 2014.

Fue implementado en los diferentes servicios de Neumología, Hematología, Urología y Dermatología, previa capacitación del personal encargado de realizar las actividades, lo que forma parte del sistema documental que contribuyó de manera decisiva a la recertificación en BPC en Marzo de 2015.

DESARROLLO

Se elaboró el Manual de Procedimientos para salas de hospitalización que ejecutan ensayos clínicos el cual establece una metodología a seguir en los diferentes procesos en esta esfera en concordancia con las buenas prácticas clínicas.

Este Manual quedó estructurado de manera inicial con acápites de orden general donde se establecieron:

Objetivos

Definiciones

Introducción

Política

Alcance

Marco legal

Descripción general de las actividades

Responsabilidades

Luego continúa con la descripción de los diferentes procedimientos de la siguiente manera:

Procedimientos

Metodología para el Carro de Paro y su control

Metodología para las mensuraciones y ponderación

Metodología a seguir para tomar los signos vita-

les, temperatura, frecuencia cardiaca, tensión arterial y frecuencia respiratoria

Metodología para colocar trocar

Metodología para administrar medicamentos por vía endovenosa

Metodología para la administración de medicamentos por vía oral

Metodología para la administración de medicamentos por vía subcutánea

Metodología para la administración de medicamentos por vía intramuscular

Metodología para la administración de medicamentos por vía intradérmica

Metodología para la administración de oxígeno por máscara

Metodología para el lavado higiénico de las manos

Metodología para la recepción y ubicación de los sujetos involucrados en los ensayos clínicos

Metodología para la conformación y llenado de las Historias Clínicas

Metodología para el manejo del producto de investigación en ensayo clínico

Metodología de la conducta a seguir ante un evento adverso

Metodología del trabajo del dietista en sala

Metodología para la preparación del sitio clínico en Buenas Prácticas Clínicas

De igual manera se establecieron otros procedimientos que se relacionan a continuación:

Verificación, calibración y mantenimiento de los equipos

Archivo de la documentación generada por los ensayos clínicos en sala.

Superación/capacitación en BPC, ensayos

clínicos y reanimación cardiopulmonar

Requisitos de documentación

Luego se describen las referencias bibliográficas y se muestran los diferentes anexos y registros.

1. Requisitos para certificar esta área del Manual de procedimientos para la preparación de los sitios clínicos en Buenas Prácticas Clínicas. CEN-CEC, versión uno de 2013.

2. Acuerdo de confidencialidad.

3. Registros.

a) Registro externo de medicamentos, materiales y equipos que componen el carro de paro.

b) Registro de apertura del carro de paro para su verificación.

c) Registro de reposición de medicamentos y materiales próximos a vencer.

d) Registro para el manejo del producto de investigación en sala.

La elaboración del manual estuvo contextualizada en la preparación del sitio para la recertificación en Buenas Prácticas Clínicas por el CEC-MED. Para la elaboración de este Manual, se partió de lo establecido en la regulación de Buenas Prácticas Clínicas en Cuba.⁹ A la par se tuvieron en cuenta los requisitos establecidos en el Manual de Procedimientos para la preparación de los sitios clínicos en Buenas prácticas Clínicas del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.¹⁰ Se incorporaron elementos determinados en el manual de Procedimientos de enfermería.⁸ También aparecen agregados procesos propios y la manera de llevar a cabo los mismos en el centro. Por último, se implementó en las tres salas a recertificar y en una nueva, propuesta a certificar en ese momento.

El Manual establece una metodología a seguir de los diferentes procesos en las salas de hospitalización que ejecutan ensayos clínicos donde se cumple las Buenas Prácticas Clínicas. Ello debe garantizar la calidad de los procesos que por enfermería se llevan a cabo en los servicios. Las jefas de sala contarán con una metodología uniforme en los diferentes procedimientos de enfermería. Debe facilitar a los Jefes de Servicio un mejor control de un conjunto de procesos en los mismos. Debe contribuir con elementos metodológicos organizados a la ejecución con calidad de los ensayos clínicos. Admite elementos para la auto preparación del sitio clínico para la certificación y recertificación en Buenas Prácticas Clínicas para la ejecución de los ensayos clínicos. De igual manera complementa el sistema documental relacionado con los ensayos clínicos.

Se describen de manera general las actividades que se llevan a cabo en los diferentes servicios. Se establecen las responsabilidades y se especifican las áreas que intervienen.

Es válido resaltar que se establece la metodología para el manejo adecuado, integral y funcional de los carros de paro de los servicios de hospitalización, con el fin de asegurar de manera eficiente, eficaz y efectiva la utilización de los equipos, insumos y medicamentos que permiten preservar la vida de los pacientes.

Luego se establecen los procedimientos relacionados con las diferentes técnicas de enfermería empleadas en la administración de productos, aplicación de oxigenación, el lavado higiénico de las manos y su técnica correcta. A continuación aparecen descritos procedimientos relacionados

con la ejecución del ensayo clínico en la sala. Se establece como será el trabajo del dietista en la misma.

Muestra los procedimientos que garantizan la auto preparación de las salas de hospitalización para ser certificadas/recertificadas en Buenas Prácticas Clínicas, lo cual debe contribuir a facilitar este proceso en los diferentes servicios hospitalarios y a generalizarse y a su vez, aporta a la formación en el propio contexto de los investigadores clínicos.

Por último, se establecen los procedimientos para la verificación, calibración y mantenimiento de los equipos en conjunto con el Departamento de Electromedicina del Hospital.

También como debe ser el archivo de la documentación que se genera en el ensayo clínico, las condiciones de seguridad y la responsabilidad del investigador y coinvestigadores. Se establece como será el proceso de superación/capacitación en materia de ensayos clínicos, BPC y reanimación cardiopulmonar básica, requisitos indispensables para la certificación en BPC.

CONCLUSIONES

El Manual de Procedimientos elaborado es un elemento indispensable en el aseguramiento del éxito del funcionamiento de los servicios donde se ejecutan los ensayos clínicos donde se cumple con las Buenas Prácticas Clínicas. Permite la actuación concertada del equipo de trabajo y la armonización de diversos intereses. Constituye una salvaguarda para los errores. Asegura transparencia y trazabilidad frente a las auditorías e inspecciones. La implementación de este

Manual contribuyó de manera decisiva a la recertificación del sitio clínico en Buenas Prácticas Clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascual López MA, Jiménez Rivero G, Torres Pombert A, Fors López MM, López Zayas I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 [citado 18 Jun 2016];45(1):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.sld.cu/pdf/far/v45n1/far02111.pdf>
2. Marañón Cardonne T, Herrera Buch A, Calás Rosales M, Griñán Semanat DY, Vaillant Lora LI. Certificación en Buenas Prácticas Clínicas de un sitio clínico. Rev Cubana Sal Púb [Internet]. Dic 2014 [citado 18 Jun 2016];40(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000400013&lng=en
3. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica [Internet]. República Dominicana: Conferencia; 2005 [citado 18 Jun 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>
4. Deybis Orta S. Autoridad reguladora de medicamentos cubana. Experiencia y entrenamiento a otras autoridades latinoamericanas en la autorización de ensayos clínicos. Rev Cubana Sal Púb [Internet]. 2010 [citado 18 Jun 2016];37(1): [aprox. 31 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol37_01_11/spu08111.htm

5. Rodríguez Feria Z, Madrazo Carnero A, Mariño Cruz D. Necesidad de preparación de los sitios clínicos para la certificación en Buenas Prácticas Clínicas. *Corr Cient Méd* [Internet]. Mar 2016 [citado 18 Jun 2016];20(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100001
6. Peña Amador D, Pascual López MA, Rodríguez Hernández A, Marrero Miragaya MA, Saiz Sánchez J, Deybis Orta S, et al. Manual de preparación para la certificación de sitios clínicos, para la realización de ensayos clínicos, en servicios hospitalarios y otras unidades asistenciales del SNS [Internet]. La Habana: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, Ministerio de Salud Pública. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública; 2006.
7. Resolución No. 219/2015. Aprueba la actualización de la regulación M 82-15 Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos médicos [Internet]. La Habana: MINSAP; 2015 [citado 18 Jun 2016]. Disponible en: http://www.cecmmed.cu/sites/default/files/adjuntos/ambitor/ar_no_00-253.pdf
8. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Manual de procedimientos de enfermería [Internet]. La Habana: MINSAP; 2002 [citado 18 Jun 2016]. Disponible en <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0enfermeria--00-0--0-10-0-0-0---0prompt-10---4-----sti-4-0-1--11-es-50-0--20-about-n1cido-hr-00-0-1-00-preferences-0-11-10-0-00-00-0-0-11-1-1windowsZz-1250-00&a=d&cl=CL1&d=HASH0110cf54a196496823e8424b.5.8>
9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Directrices sobre buenas prácticas clínicas en Cuba. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos [Internet]. La Habana: MINSAP; 2000 [citado 6 May 2016]. Disponible en: <http://www.cecmmed.cu/Pages/RegFarm.htm>
10. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Manual de procedimientos para la preparación de sitios clínicos en Buenas prácticas Clínicas. La Habana: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos; 2013.
11. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica [Internet]. República Dominicana: Conferencia; 2005 [citado 6 May 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es.pdf>
12. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis* [Internet]. 1997 [citado 6 May 2016];48:[aprox. 5 p.]. Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
13. García Valdés M, Suárez Marín M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. *Rev Cubana Sal Pú* [Internet]. Jun 2013 [citado 5 Nov 2016];39(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662013000200007&lng=es

Recibido: 8 de noviembre de 2016

Aprobado: 27 de enero de 2017

Dra. Tatiana Marañón Cardonne. Especialista I Grado Obstetricia y Ginecología. MSc. Atención integral a la mujer. Profesora Auxiliar. Departamento de Docencia e investigación. Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba. Email: tatiana@hospclin.scu.sld.cu