

Centro Coordinador de Ensayos Clínicos

Estándares de calidad en los ensayos clínicos: ISO 9001-Buena Práctica Clínica

Sandra Álvarez Guerra¹

Resumen

La calidad en los ensayos clínicos conducidos por los centros de investigación por contrato, constituye un factor de suma importancia. En la actualidad estas instituciones usan como estándar de calidad la Buena Práctica Clínica. Sin embargo, su combinación con la Norma ISO 9001:2000, estándar de calidad, internacionalmente utilizado, no se ha generalizado. Para demostrar la factibilidad que el uso conjunto de estas normas brindan a las organizaciones se decidió establecer reflexiones para demostrar cómo se complementan ambos estándares de calidad en la realización de ensayos clínicos. Para esto se revisó bibliografía actualizada en dichos temas. Se valoraron aspectos en común como: clientes, responsabilidad, tratamiento de datos generados, estadística, control de la calidad y documentos esenciales. Por medio de estos aspectos ambas normas tributan a la calidad del ensayo clínico, para una mejor protección al paciente, resultados confiables, satisfacción de los clientes, internos y externos, que garanticen la mejora continua, y establecer planes de contingencia y medidas preventivas. Se concluye que ambas normativas no están en contraposición y pueden ser utilizadas como vía capaz de garantizar excelencia en el servicio brindado.

Palabras clave: BPC, ISO 9001:2000.

El término “calidad” es representativo de productos o servicios excelentes, que satisfacen nuestras expectativas y en ocasiones, las rebasan. Por tal motivo la búsqueda del éxito en la calidad se ha convertido en un punto de interés en la administración de las diferentes compañías del mundo, pues constituye un elemento de importancia en la decisión del cliente para la selección de un producto o servicio y una vía para alcanzar el éxito organizacional y el crecimiento hacia mercados nacionales e internacionales.

El sector de la salud no ha quedado al margen de este proceso global, con más vehemencia se trabaja hoy por el desarrollo de nuevas moléculas que sirvan como alternativa terapéutica a los males que afectan al ser humano. Las dimensiones de dichas investigaciones clínicas son tan voluminosas que han conllevado a la aparición de centros de investigación por contrato o CRO (Contract Research Organization), los cuales han respondido a esta demanda con un liderazgo emprendedor. Para lograr esto ha sido necesario satisfacer rigurosos estándares científicos y éticos.¹⁻³

Un estándar para la realización de ensayos clínicos y asegurar su calidad, lo constituye la Buena Práctica Clínica (BPC) basada en las pautas de la Conferencia Internacional de Normalización.^{1,4,5}

Otro estándar de uso muy generalizado por las empresas que brindan servicios, son las Normas de la familia ISO 9000:2000, específicamente la ISO 9001 pues el estar

certificados por ISO 9000 constituye un sello de prestigio internacional en cuanto a calidad.

La combinación del uso de ambas normativas en la actualidad no ha sido ampliamente utilizada en la rama de los ensayos clínicos, pero representaría gran ayuda en la batalla por la calidad. El propósito de este trabajo fue establecer reflexiones para demostrar cómo se complementan los estándares de calidad (BPC e ISO 9001:2000) en la realización de los ensayos clínicos.

METODOLOGÍA

Para alcanzar esto se realizó una amplia búsqueda bibliográfica en libros de consulta e Internet, correspondiente a las últimas décadas, atendiendo a los temas relacionados con la Norma de BPC-Norma ISO 9001:2000-CRO.

Se efectuó un estudio sobre el contenido de ambas guías y cómo pueden ser aplicadas al campo de los ensayos clínicos, la BPC referida a estos y la ISO aplicable a todo tipo de organización.

DESARROLLO

La BPC y los Ensayos Clínicos

La Guía de BPC⁶ define claramente las normativas para la realización de los ensayos clínicos, atendiendo a aspectos claves relacionados con la seguridad de los pacientes, la responsabilidad del promotor e investigadores, el tratamiento de los datos generados, la estadística, el control de la calidad y los documentos esenciales.

Además está encaminada a asegurar públicamente la protección de los sujetos participantes en el ensayo clínico de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como asegurar la credibilidad de datos obtenidos y se basa en principios que tienen un impacto sobre la seguridad y el bienestar de los sujetos.^{1,5}

Realizando un análisis de su contenido en lo referido a la seguridad de los pacientes, se establece la responsabilidad y función de entidades como Comités de Revisión y Ética y Consejos Científicos, los que deben efectuar diversas actividades encaminadas a evaluar el protocolo de la investigación desde el punto de vista ético y científico, para garantizar, salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes.⁶⁻⁸ Además analizan las cualificaciones de los investigadores del ensayo, procedimientos a emplear, entre otras. Otra normativa atendiendo a este aspecto lo constituye el establecimiento del Consentimiento Informado (CI) para uso de los sujetos. Con este documento se confirma voluntariamente su disposición a participar en la investigación, una vez que ha sido informado de todos los aspectos del ensayo.

La responsabilidad del promotor e investigadores también es normada en esta guía, aquí se definen cada uno de los deberes atendiendo a calidad, como cumplir con los acuerdos contractuales, transparencia en el desarrollo de la investigación, cumplimiento del protocolo, llenado de los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD).

Atendiendo al tratamiento de los datos generados y la estadística, se plantea que se deben definir con antelación en el protocolo de la investigación a realizar y que se deberán crear registros para garantizar que los datos sean reales y trazables. Además de confeccionar procedimientos para justificar los datos perdidos, inusuales, falsos y para cualquier desviación del plan estadístico original.

Se define además el control y aseguramiento de la calidad, a través de visitas de monitoreo, auditorías, revisiones, talleres, inspecciones, entre otras herramientas que garanticen el buen desarrollo del proceso de ensayo clínico.

Otro aspecto que se norma y de gran importancia en los ECs es la definición de determinados documentos esenciales que permiten la evaluación del desarrollo del ensayo y la calidad de los datos producidos los cuales sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las Normas de BPC y con los requisitos reguladores pertinentes.⁶⁻⁹

CRO y clientes

En este ámbito podemos hablar de una matriz de clientes tanto internos como externos, los internos son parte del equipo que realiza los servicios dentro del CRO para alcanzar las necesidades de los clientes externos; mientras que los externos se enmarcan en los promotores (compañías farmacéuticas, biotecnológicas, investigadores), pacientes, o las agencias regulatorias.⁴

Norma ISO 9001:2000 y los ensayos clínicos

La calidad se ha convertido en el mundo globalizado de hoy, en una necesidad para permanecer en el mercado. Por ello los Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) basados en la Norma ISO 9001:2000, que reflejan el consenso internacional en este tema han cobrado una gran popularidad y muchas organizaciones han decidido tomar el camino a implantarlo.

La Norma ISO 9001: 2000 especifica los requisitos para un SGC, esto puede utilizarse para su aplicación interna por las organizaciones, para certificación o con fines contractuales. Se centra en la eficacia del SGC para dar cumplimiento a los requisitos del cliente.¹⁰ Es aplicable a todas las organizaciones sin importar su tipo, tamaño y producto o servicio brindado, por lo que los CRO no están exentos de usarla.¹¹ Se basa en 8 principios fundamentales, los cuales facilitan el logro de los objetivos de calidad y son consistentes con el enfoque al cliente, el liderazgo, la participación del personal, enfoque de proceso, enfoque de sistema para la gestión, mejora continua, enfoque basado en hechos para la toma de decisiones y relaciones mutuamente beneficiosas con los proveedores.

El contenido de esta norma abarca aspectos fundamentales como: el enfoque al cliente, responsabilidad de la dirección, gestión de los recursos, realización del producto o servicio atendiendo a su diseño y desarrollo, tratamiento de los datos, medición, análisis y mejora, además del sistema documental.

El enfoque al cliente es esencial, basado en el hecho de que las organizaciones dependen de sus clientes, por tanto deben comprender sus necesidades actuales y

futuras, satisfacer sus requisitos y esforzarse en exceder sus expectativas. Hace énfasis en identificar, verificar, proteger y salvaguardar sus bienes, que pueden ser prestados al CRO para ser utilizados por este.

También la responsabilidad de la dirección es primordial en un SGC de un CRO, pues ella debe proporcionar evidencia de su compromiso con el desarrollo e implementación del SGC, así como con la mejora continua, debe asegurarse de que se aumente la satisfacción del cliente, establecer una política y objetivos de calidad, definir la responsabilidad, autoridad y comunicación dentro de la organización, además de realizar la revisión del sistema y actuar en caso de deficiencias presentadas.

Atendiendo a la gestión de los recursos la norma plantea tener en cuenta 2 vertientes, los recursos materiales necesarios para aumentar la satisfacción del cliente y los recursos humanos, basados en la competencia que describe la suma de valores como son la educación, formación, habilidades y experiencia adecuadas.

En lo referente a la realización del producto o servicio, se definen pautas para lograr la excelencia, en etapas como, el diseño y desarrollo, teniendo en cuenta los requisitos legales y reglamentarios. Además de planificar y controlar estas etapas y no descuidar lo referente al proceso de compra de insumos necesarios.

El análisis de los datos generados, aspecto a normar, va encaminado a determinar, recopilar y analizar los datos apropiados para demostrar la idoneidad y eficacia del sistema y para evaluar dónde puede efectuarse la mejora de la eficacia. Se establece que este análisis se realice a todos los datos de los diversos procesos de una organización, el ensayo clínico, constituye en un CRO el esencial.

La medición, análisis y mejora está encaminada a lograr la mejora continua del desempeño global de la organización.

El SGC tiene su soporte en el sistema documental, pues en este se plasman no solo las formas de operar la organización, sino toda la información que permite la toma de decisiones y el desarrollo de todos los procesos en un CRO.¹²

Relación BPC-norma ISO 9001:2000

En la actualidad existe una tendencia alcista hacia la certificación de las empresas utilizando la Norma ISO 9001:2000.¹³ A certificarse de esta manera también se han integrado organismos que usan desde hace años las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), guías utilizadas en el campo del desarrollo de nuevos medicamentos,¹⁴ como estándares de calidad pues se han dado cuenta de que la combinación para su aplicación conlleva a la excelencia como condición de calidad superior, en el servicio brindado, orientado hacia los clientes externos e internos de la organización. A pesar de esto, el proceso de certificación por ISO 9001 no se ha generalizado al campo de los ensayos clínicos, quizás, porque hasta el momento los clientes solo exigen como estándar de calidad la BPC. Pero la realidad es que en el mundo de hoy, los CRO han experimentado un incremento significativo en número y en nivel de especialización de los servicios brindados parciales o totales, por lo que se hace necesario brindar un servicio de conducción de ensayos clínicos de calidad atendiendo a eficacia (rapidez y menores costos de ejecución) y especificaciones

para la investigación en el sujeto humano, requeridas por las agencias regulatorias. Estas razones hacen que los CRO deban incluir sistemas y herramientas que les permitan controlar sus actividades y operaciones para ser capaces de diseñar y brindar un servicio excelente. Es entonces que cabe preguntarse ¿es menos importante garantizar un máximo de calidad en la etapa clínica del desarrollo de un nuevo fármaco, que en la etapa de manufactura?, ¿favorecería o no la ejecución del trabajo de un CRO el aplicar en este la BPC y la Norma ISO 9001: 2000?

Ambas interrogantes constituyen un punto de análisis y reflexión, aun más después de hacer referencia con anterioridad a puntos en común de ambas normas y de analizar que en la etapa clínica es donde se involucran sujetos humanos y constituye el paso final del proceso de investigación-desarrollo, que puede culminar con el registro del medicamento para su uso extensivo por la población. El hecho de aplicar en un CRO estas normas servirán para elevar la calidad del proceso de ensayo clínico, atendiendo a una mejor protección del sujeto, lo que mostraría resultados confiables, y así a una mayor satisfacción de los clientes tanto internos como externos (compañías farmacéuticas, biotecnológicas, investigadores) o las agencias regulatorias. Esto contribuye a que el trabajo se planifique y gestione como un proceso, lo que facilita la detección de dificultades, toma de medidas tanto preventivas como correctivas generándose acciones eficaces basadas en datos y estadísticas de la organización las que permitirán definir nuevas metas o planes superiores.

Además los diferentes procesos del CRO serán revisados, controlados y auditados, lo que garantizará la mejora continua, datos fiables, trazables y la redacción de informes con un máximo de calidad, también los tiempos de realización del ensayo clínico serán previstos y alcanzados, pues se planificará cada detalle del proceso con planes de contingencia y medidas preventivas.

Todas estas ventajas harán que los clientes internos (equipo que realiza los servicios dentro del CRO) trabajen con una mejor satisfacción, adquieran mejor calificación y preparación, pues estos aspectos se proyectarán también como planes a desarrollar. La información será fluida. El compromiso de la dirección será marcado por lo que los trabajadores sentirán el liderazgo y responderán consecuentemente. Esto favorecerá el ambiente de trabajo, encaminado a cumplir con la política de calidad y objetivos trazados.

Las razones mencionadas muestran una evidencia clara de que la BPC y la Norma ISO 9001:2000 no están en contraposición, sino que se complementan contribuyendo a lograr un aumento de los beneficios, del número de clientes, motivación del personal, fidelidad de los clientes, organización del trabajo, mejora en las relaciones con los clientes, reducción de costos debido a mala calidad y aumento de la cuota de mercado o sea, constituyen una vía eficaz de garantizar excelencia en la calidad del servicio brindado.

CONCLUSIÓN

La BPC y la Norma ISO 9001:2000 se complementan, por lo que su aplicación en los CRO constituye una vía para garantizar excelencia en la calidad del servicio de ensayo clínico a brindar.

SUMMARY

Quality standards in clinical tests. ISO 9001: Good Clinical Practice

The quality of clinical tests conducted by the research centers on contract is a very important factor. Nowadays, these institutions use Good Clinical Practice as the quality standard. However, the combination of the latter with internationally used ISO 9001:2000 quality standard has not yet been generalized. In order to prove the feasibility that the joint use of these standards offers to organizations, it was decided to reflect on the way both quality standards complement each other in the performance of clinical tests. To this end, updated literature review was made. Common aspects such as clients, responsibility, treatment of data, statistics, quality control and essential documents were assessed. By means of these aspects, both standards contribute to the quality of clinical assays for a better protection of patients, reliable results, both external and domestic users' satisfaction, ongoing improvement and setting of contingency plans and preventive measures. It was concluded that both standards are not opposite and may be used as a way of assuring excellence in rendered service.

Key words: Good Clinical Practice, ISO 9001:2000

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berntorp. E. La conducta en los ensayos clínicos. 2001. Disponible en: <http://www.hemofilia.com/>
2. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. 2002. Geneva . Available from:
3. Indian Council of Medical Research New Delhi . Ethical guidelines for biomedical research on human subjects. 2000. New Delhi . Available from: <http://icmr.nic.in/ethical.pdf>
4. 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. Disponible en: <http://www.farmaindustria.es/>
5. De Tomasi F, Zarina C. Good Clinical Practice and study monitoring: results of an Italian survey of the clinical monitor. Int J Pharm Med. 2000;14:23-5.
6. Grupo Experto de Trabajo de la Conferencia Internacional de Armonización. Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Conferencia Internacional de Armonización sobre Requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso en humanos. 1997. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/959fnl-spanish.pdf>
7. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Metodología de la investigación. 2003. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion_helsinki.htm
8. Proveyer D, Rodríguez S, Ortiz I. Ensayos clínicos y buenas prácticas clínicas: una encuesta a especialistas del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Rev Cubana Med. 2003; 42(4). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol42_4_03/med06403.htm
9. Ros. F. Ética de los ensayos clínicos. Conceptos generales en investigación clínica. El ensayo clínico. Dolor. 1994;9:122-7. Disponible en: <http://www.aceb.org/ens.htm> .
10. H rovitiz J. La calidad del servicio: a la conquista del cliente. Madrid: Editorial McGraw-Hill; 1991.

11. ISO/TC 176/SC2. NC ISO 9001:2001. Sistemas de Gestión de la Calidad. Requisitos. 2001. Traducción certificada. Publicada por la ISO , 2000.
12. Pérez Z. Metodología para la implementación de un documental ISO 9000. 2004. Disponible en URL: <http://www.gestiopolis.com/> .
13. Friederichs E, Spitzer SG, Bach R. Efficacy and quality of clinical Trials. *Arznein-Fosh/Drug Res.*1994;44:182-4.
<http://www.bioethics.nih.gov/international/declarat/cioms2002.html>.
14. Retting RA. The industrialization of clinical research. *Health Affaire.* 2000; 19:129-46.

Recibido: 26 de junio de 2005. Aprobado: 28 de julio de 2005.

M. *Sandra Álvarez Guerra*. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Calle 200 entre 19 y 21 Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: sandra@cencec.sld.cu

¹Master en Farmacia Clínica. Investigadora Agregada.