

Estrategia para la preparación de unidades de salud en buenas prácticas clínicas

Strategy for the preparation of health units for good clinical practices

Dr. Marcos Daniel Peña Amador, MsC. Julián Rodríguez Álvarez, MsC. Sandra Álvarez Guerra, MsC. Clara Ballagas Flores, Dra. María Amparo Pascual López, Dra. C. Martha Fors López, Lic. Nidia Velázquez Acuña, Dr. C. José J. Santos Gracia

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

RESUMEN

Introducción: El entorno regulatorio mundial es cada vez más exigente para establecer, implementar y mantener el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (BPC). En Cuba, una respuesta necesaria derivada del desarrollo creciente de la industria farmacéutica y biotecnológica nacional fue la creación del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Una de las misiones del CENCEC es preparar a las unidades-sitios clínicos seleccionados que realizan investigaciones clínicas, para su posterior certificación en BPC por la autoridad reguladora nacional, con la finalidad de avalar la calidad que corresponde al proceso de investigación clínica que redundará en una esmerada atención y protección al paciente objeto de estudio.

Objetivo: Describir la estrategia del CENCEC para la preparación en BPC de los sitios clínicos seleccionados del Sistema Nacional de Salud (SNS) que participan en ensayos clínicos.

Métodos: Se revisan más de 250 documentos normativos emitidos por Europa, Estados Unidos, Japón y los países nórdicos relacionados con aspectos prácticos y éticos para la implementación de las BPC. Se elabora una estrategia para la preparación de los sitios clínicos en BPC concebida en 4 etapas: 1) concepción técnica del proceso y organización documental, 2) selección de los sitios clínicos, 3) diagnóstico y evaluación pre-intervención y 4) preparación para la certificación.

Resultados: Se identificaron 80 sitios clínicos que realizan ensayos clínicos en Cuba, de los cuales se seleccionaron 11 para la aplicación de la estrategia. Se elaboró un manual de preparación de los sitios en BPC con los aspectos de mayor impacto en el cumplimiento de las BPC. Se realizaron 40 visitas a los sitios clínicos seleccionados,

12 diagnósticas, 24 de seguimiento, una de inclusión de nuevos sitios, y 3 de declaración de "Listo para Certificación". Se certificaron 3 sitios clínicos de los 11 incluidos en la estrategia.

Conclusiones: La estrategia del CENCEC sentó las bases metodológicas y los procedimientos para el cumplimiento de las BPC en los sitios clínicos del SNS que participan en la realización de ensayos clínicos. Se incrementó el nivel de cumplimiento de las BPC en los 11 sitios seleccionados para la aplicación de la estrategia, alcanzándose la certificación en 3 de estos.

Palabras clave: ensayos clínicos (EC), buenas prácticas clínicas (BPC), sitio clínico, requisitos, estándares, agencias regulatorias de medicamentos (ARM), certificación, acreditación, armonización, procedimientos normalizados de trabajo (PNT).

ABSTRACT

Background: The global regulatory environment is increasingly demanding to establish, implement, and maintain the compliance with Good Clinical Practices (GCP). In Cuba, The National Coordinating Center for Clinical Trials (CENCEC) was created as a necessary response derived from the increasing development of the national pharmaceutical and biotechnological industry. One of the missions of the CENCEC is to prepare selected clinical units/sites that conduct clinical research for a further certification in GCP by the national regulatory authority in order to guarantee the quality that corresponds to the process of clinical research, resulting in a careful attention and protection of the patient under study.

Objective: To describe the strategy of the CENCEC for the preparation of good clinical practices in the selected clinical sites of the National Health System (SNS) that participate in clinical trials.

Methods: More than 250 regulatory documents issued by Europe, the United States, Japan and the Nordic countries, related to ethical and practical aspects for the implementation of good clinical practices, were reviewed. A strategy for the preparation of clinical sites in GCP was conceived in 4 stages: 1) technical design of the process and document organization, 2) selection of the clinical sites, 3) diagnosis and pre-intervention evaluation, and 4) preparation for certification.

Results: 80 clinical sites that conduct clinical trials in Cuba were identified, of which 11 were selected for the implementation of the strategy. A manual for the preparation of the sites in GCP with aspects of great impact in compliance with GCP was created. 40 visits were made to the selected clinical sites, 12 of them were diagnostic, 24 were follow-up visits, 1 was made for the inclusion of new sites, and 3 for the statement "Ready for Certification". 3 clinical sites of the 11 included in the strategy were certified.

Conclusions: CENCEC strategy paved the methodological ways and the procedures for the compliance with good clinical practices in the clinical sites of the National Health System that participate in the clinical trials. The level of compliance with GCP increased in the 11 sites selected for the implementation of the strategy, achieving certification in 3 of them.

Key words: clinical trials (CT), Good Clinical Practices (GCP), clinical sites, requirements, standards, Drug Regulatory Agencies (DRA), certification, accreditation, harmonization, standard operating procedures (SOP).

INTRODUCCIÓN

Un compromiso social ineludible inherente a la esencia misma del proceso revolucionario plasmado en su alegato fundacional, ha sido la salud del pueblo como un derecho de todos (y no un lujo), que es responsabilidad del Estado y la sociedad (y no del individuo), y un prerrequisito para el desarrollo económico (y no a la inversa).¹

Las décadas de los 60 y 70 del pasado siglo en Cuba se centraron en formar los recursos humanos (en número y calificación) que permitieran revertir la precaria situación sanitaria heredada, y desde los mismos inicios, se incentivó la creación de un verdadero «ejército» de hombres de ciencia.^{2,3}

La década de los 80 se caracterizó por el despegue de la industria farmacéutica nacional y la biotecnología (cuando apenas surgían las primeras empresas biotecnológicas en Estados Unidos y 10 años antes de que hubiese un despegue similar en Europa), y se constituyó el Polo Científico de la Biotecnología Cubana (PCBC) que, actualmente y en apretada síntesis, cuenta con más de 40 instituciones donde trabajan miles de científicos y otros técnicos, produce biofármacos y vacunas y registra unas 900 patentes reconocidas internacionalmente.⁴⁻⁷

Sin embargo, para lograr el registro de un producto de la industria biotecnológica y/o médico-farmacéutica en cualquier latitud -después de concluidas las etapas de investigación y obtención-, se requiere una fase de evaluación clínica que representa un considerable esfuerzo y costo, este último proporcionalmente mayor (hasta un 60 % del total) que cualquiera de las diferentes etapas de desarrollo del producto en cuestión, hasta obtener el aval que ampara su comercialización.⁸

Por la complejidad del proceso, desde principios de los años 80 del pasado siglo, una parte de los laboratorios de países del primer mundo han adoptado la variante de emplear instituciones especializadas, conocidas como "Centros de Investigación por Contrato" (ACRO-CRO, por sus siglas en inglés), por las ventajas que brindan en cuanto a costo, calidad y celeridad que este campo requiere. Por solo citar un ejemplo: QUINTILE, creada por el bioestadístico *Gillings* en 1982, participa en 60 países, tiene 20 000 trabajadores, está relacionada con más de medio centenar de productos de elevada demanda y maneja un capital cercano a los \$ 3 billones anuales.⁹

Cuba no ha estado ajena a estos requerimientos cada vez más exigentes para el registro sanitario de los fármacos y productos biotecnológicos, donde tiene que prevalecer la condición primera e inviolable de garantizar la protección y seguridad del ser humano. Con estos fines, en diciembre del 1991, se funda el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), con una estructura que permitiera la evaluación clínica de aquellos productos que requerían su registro dentro y fuera del país, para su rápida aplicación en la práctica médica y posterior comercialización.^{10,11}

El CENCEC, conjuntamente con su red tienen, sin embargo, particularidades diferenciadoras de instituciones con iguales objetivos: logra un alcance nacional; integra funciones de servicios científicos-de investigación académica-de salud y contribuye al perfeccionamiento de los recursos humanos con un impacto positivo en la calidad de la atención.¹²⁻¹⁵

Para el cumplimiento de estas misiones, el CENCEC cuenta con un equipo de investigadores, agrupados según funciones muy específicas:

- Asuntos regulatorios.
- Unidad Independiente de Aseguramiento de la Calidad (ISO 9001) auditada por la Agencia Española de Normalización y Certificación (AENOR), entre otros.
- Departamento de Ensayos Clínicos y Diseño Estadístico.
- Atención a la Red Nacional, controlada periódicamente por decanos y rectores según instrucciones del Viceministro de Salud del Área.
- Atención a Unidades de Salud.
- Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos.
- Departamento Docente.

Estos grupos de trabajo, por solo citar algunos, mantienen una estrecha vinculación con los grupos nacionales de las especialidades médicas correspondientes, promotores, unidades de salud seleccionadas y con la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba.¹³⁻¹⁸

Un detallado recuento de estructura, funciones, organización y otros aspectos del CENCEC pueden ser revisados en otras fuentes.¹²⁻¹⁴

El CENCEC se proyecta internacionalmente mediante la participación de sus especialistas e investigadores en eventos y reuniones de relevancia mundial, entre las que se destacan las reuniones anuales de la Conferencia Europea de Ensayos Clínicos Aplicados y la *Drug Information Association* de los Estados Unidos (DIA). También mantiene intercambios docentes y convenios de trabajo con prestigiosas universidades como la de Hasselt de Bélgica y la de Dalhousie de Halifax, Nueva Escocia, Canadá, por solo citar las principales.¹⁹⁻²²

Cada 2 años, el CENCEC realiza un Taller Internacional de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos, con la presencia y participación de prestigiosos profesores y especialistas reconocidos internacionalmente en la actividad de las investigaciones clínicas.^{13,14}

Con este capital humano, el CENCEC ha mantenido estrecha vinculación con otro tipo de investigación clínica, más académica y salubrista, que responde a las necesidades de salud de la población, utilizando los estándares de las anteriores pero con un enfoque diferente, no encaminado exclusivamente al registro sanitario. Ha seguido de cerca la conciliación, desde el establecimiento oficial de la Red Panamericana de Armonización de Regulaciones Farmacéuticas (PARF), de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) durante la llamada "era de la armonización", donde un grupo de estándares se "adaptan" para su uso en diferentes países con intereses comunes en aras de asegurar calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos en Las Américas.²³

En esta dirección, el documento *Buenas Prácticas Clínicas: Documento de Las Américas*, elaborado por la PARF y aprobado en la IV Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica celebrada en marzo del 2005, proporciona a los países de la región una guía común para el desarrollo de los ensayos clínicos y establece requerimientos para cada una de las partes protagónicas:

El sitio clínico con sus componentes

- Comité de Ética Institucional (CEI).
- Los investigadores clínicos (IC).
- Laboratorios clínicos (LC).
- Anatomía patológica (AP).
- Farmacia.
- Almacén de medicamentos y productos en investigación.
- Archivo y Estadísticas.
- Imagenología.

Los promotores y las Agencias Regulatoras de Medicamentos (ARM), cada uno con sus responsabilidades específicas dentro del proceso, para garantizar la calidad y confiabilidad de los datos derivados de la investigación clínica y replicada en el área según particularidades.²⁴⁻²⁶

Sin embargo, esta meta resulta compleja para la mayoría de los países, en especial para los países en desarrollo, por la falta de normas de BPC y de investigadores experimentados como señala *Abraham* y colaboradores.²⁷

Esta realidad no ha detenido el avance de los últimos años en la región de Las Américas (Norte, Centro y Sur), donde un importante mercado emergente sustenta el desarrollo de los EC con una participación ascendente de sus organismos reguladores en la elaboración y aplicación de las directrices para la investigación clínica, la formación de comités de ética para la seguridad del paciente y la prioridad de la comunidad científica, médica y autoridades sanitarias para el cumplimiento de los principios éticos y científicos establecidos en la Declaración de Helsinki.²⁷⁻²⁹

No es de extrañar que los Estados Unidos en el 2003, con el objetivo de brindar mayor credibilidad a los resultados de las investigaciones realizadas y proporcionar mayor prestigio, confiabilidad y competitividad al producto por registrar o finalmente registrado, comenzaron la acreditación de instituciones (*Association for the Accreditation of Human*) que definen las "reglas éticas" para los estudios que incluyen seres humanos en la investigación biomédica, así como mantener un papel protagónico en tan importante campo.³⁰

Este "proteccionismo" tiene numerosas razones -algunas no serán objetivo de esta publicación- por cuanto la región de Las Américas es un escenario halagüeño dado por características demográficas (más de 560 millones de habitantes), estilo de vida "occidental" con sus consecuencias co-mórbidas: obesidad, enfermedades cardíacas y cáncer, entre otras. Todos estos factores han propiciado un incremento significativo en los últimos años de EC realizados en América Latina: del 2,1 % en el 1993 al 10,3 % en el 2010. A nivel global, el 78 % (78 010 estudios) de los ensayos clínicos registrados, se ejecutan en "Las Américas", pero de estos, el 90 % pertenece a América del Norte.³¹

Otro interesante dato lo reporta la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): el 62,2 % de los pacientes incluidos en 347 EC presentados a esta agencia entre 2005 y 2009, recibieron su tratamiento en centros de ensayos clínicos fuera de la Unión Europea (de ellos el 35,2 % en América del Norte; 9,2 % en América Central y del Sur y 7,8 % en el Medio Oriente, Asia y el Pacífico), lo que sugiere un incremento exponencial de las solicitudes "fuera" de la UE. No obstante, se han identificado importantes debilidades en el área latinoamericana, donde no existe una cultura de cumplimiento de normas en BPC y soporte tecnológico no solamente por factores económicos.³²

Ante esta diáspora, las principales ARM del primer mundo prestan especial interés a la realización de inspecciones de BPC para corroborar la exactitud y trazabilidad de los datos generados en los EC, con vistas a garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan y buscan nuevas formas de realizar los EC "reinventándolos" y/o "comprimiéndolos".^{18,30-37}

Sin embargo, las violaciones a estos principios elementales se han sucedido en todas las latitudes, han sido denunciadas en todos los foros, y tienen pésimas consecuencias por la pérdida de credibilidad de los investigadores e instituciones involucradas.³⁸⁻⁴⁵

Con todo este complicado panorama internacional, Cuba, ante el empuje de su propia industria biotecnológica y farmacéutica, con un alto número de nuevos productos ya registrados y exigiendo que sus resultados científicos fueran totalmente confiables frente a las exigencias de los registros sanitarios (nacional y de otros países), implementa en el 2006, liderado por el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, un proyecto ramal de investigación con los objetivos de alcanzar elevados niveles de cumplimiento en las normas de BPC establecidas nacionalmente. Para ello desarrolla un *proceso de preparación para la certificación de sitios clínicos en buenas prácticas clínicas (BPC) para la realización de ensayos clínicos*, que permitiera alcanzar indicadores internacionales a un grupo seleccionado de diferentes unidades de salud del SNS, finalmente logrado por algunas de las instituciones científicas cubanas que ya están certificadas.^{46,47}

Para lograr este proyecto de investigación, el CENCEC se apoya en el trabajo acumulado en estas 2 décadas de existencia: más de un centenar de ensayos clínicos en un millar de sitios clínicos, medio centenar de productos evaluados para 25 centros promotores, haber involucrado a más de 3 000 investigadores con el beneficio de 18 000 pacientes, contribuir a elevar la calidad de la asistencia médica y al propio desarrollo científico del Sistema Nacional de Salud.

OBJETIVOS

Describir y divulgar la estrategia del CENCEC en Cuba para la preparación y certificación en BPC de los sitios clínicos del SNS seleccionados que participan en ensayos clínicos, así como los resultados alcanzados que han sido pioneros en el desarrollo de esta investigación.

MÉTODOS

El SNS cubano está constituido por 922 unidades de salud distribuidas en los 3 niveles de atención directa a la población: 175 (18,9 %) corresponden a hospitales e institutos de investigación y 452 (49 %) a policlínicos. De este universo general, más de 80 unidades están involucradas en la realización de EC y de estas, 11 fueron escogidas por su mayor participación en ensayos clínicos multicéntricos.^{13,48}

Se concibió una estrategia en 4 etapas con el objetivo de preparar para la certificación de los sitios clínicos en Buenas Prácticas Clínicas:

1. Concepción técnica del proceso y organización documental.

- Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos, nacionales e internacionales, sobre el tema de BPC y palabras clave relacionadas.

- Se consideró sitio clínico al lugar donde se realiza o lleva a cabo la investigación clínica con el paciente, unido a un grupo de servicios y departamentos comunes, que participan en el desarrollo del ensayo clínico, en una unidad asistencial.

- Se identificaron las áreas clave en los sitios clínicos para el cumplimiento de BPC, para lo cual se consideraron todos los servicios que generan y/o manejan los datos de un ensayo clínico dentro del sitio clínico: los departamentos de Imagenología, Laboratorio Clínico, Farmacia, Comité de Ética para la Investigación Científica (CEIC), Servicio de Hospitalización o Consulta (donde el paciente recibe la atención médica o se realiza la evaluación clínica del producto en ensayo), Anatomía Patológica, Admisión, Archivo y Estadística, y el Almacén de Medicamentos o Productos de Investigación, donde las primeras 5 áreas resultan obligatorias para la certificación, según la regulación nacional.^{25,49-51}

- Se elaboró por un grupo de expertos un *Manual de preparación en BPC*, instrumento de preparación, autoevaluación y evaluación por parte de la unidad y el grupo de trabajo, compuesto principalmente por listas de chequeo con los requisitos imprescindibles a cumplir por cada cual. Se conformó el manual con los indicadores y las listas de chequeo para cada una de las áreas clave bajo el criterio fundamental de evaluar la calidad de los datos generados en los ensayos clínicos a través de 3 aspectos generales: las condiciones estructurales y materiales de los servicios en los sitios clínicos, la documentación y la capacitación del personal (tabla 1).

- Se definieron los criterios para declarar unidad lista para la certificación (anexo).

2. Selección de los sitios clínicos.

- Se identificaron los sitios clínicos teniendo en cuenta la experiencia en EC (número de EC realizados en el hospital y años de experiencia en EC), su voluntad político-administrativa y la disposición para iniciar el proceso de preparación y certificación en BPC.

3. Diagnóstico y evaluación pre-intervención.

- Se distribuyó el *Manual de preparación para cumplimiento y certificación de los sitios clínicos en BPC* a los sitios clínicos seleccionados para la preparación y autoevaluación.

- Se realizó una visita diagnóstica a cada uno de los sitios seleccionados.

4. La preparación para la certificación.

- Se realizaron visitas de seguimiento en las que se propusieron soluciones y recomendaciones a cada una de las dificultades encontradas por área visitada.
- La unidad receptora de las recomendaciones confeccionó un plan de acciones correctivas para dar solución a las mismas.

Tabla 1. Principales criterios establecidos por cada uno de los aspectos generales

Aspectos generales	Criterios
Condiciones estructurales y materiales de los servicios en los sitios clínicos	Condiciones estructurales adecuadas para ingreso o consulta de los pacientes (áreas de trabajo con buenas condiciones e higiénicas) y para conservar los productos de investigación en los EC
	Equipos u otros medios necesarios para la realización de los EC (refrigeración para la conservación de los productos en investigación, archivos para la conservación de la documentación, etc.)
La documentación	Seguridad de la documentación de los ensayos clínicos
	Constancia de capacitación en BPC de las personas que participan en los ensayos clínicos
	Existencia de PNT por áreas para la realización de EC
	Existencia de registros en cada una de las áreas para la realización de ensayos clínicos
Capacitación del personal	Existencia de los documentos normativos de los ensayos clínicos
	Constancia de capacitación en BPC del personal que participa en los ensayos clínicos (títulos, certificaciones, diplomas)

- Una vez solucionados la mayoría de los problemas encontrados durante las visitas de preparación, se realizó la visita de evaluación final por un grupo de expertos que finalmente proponen declarar listo para la certificación al sitio clínico seleccionado.

- Como colofón del proceso, conjuntamente con la unidad evaluada, se preparó el expediente que se envía al CECMED para coordinar la inspección de certificación (el CENCEC es invitado permanente), que culminará o no- con la certificación en BPC de la unidad de salud.

- En un período de 2 años caduca la condición de certificación y deberá, si es solicitado por los sitios que la obtuvieron, iniciar el proceso de preparación para la re-certificación.

RESULTADOS

Se revisaron más de 250 documentos normativos (regulaciones, guías, aspectos históricos y éticos, entre otros), emitidos por Europa, Estados Unidos, Japón, los países nórdicos y la región de Las Américas, así como los *Procedimientos normalizados de trabajo* (PNT) emitidos por el CENCEC, relacionados todos con

aspectos prácticos y éticos para la implementación de las BPC, de los cuales se acotaron los considerados más relevantes.^{6-8,13,16-20,23-43,49-51}

En el momento del estudio, el CENCEC conducía 90 ensayos clínicos multicéntricos a nivel nacional. Del total de unidades de salud que realizaban EC fueron seleccionadas inicialmente 8:

- Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" de La Habana (con 37 ensayos clínicos/90 nacionales).
- Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas" de Santiago de Cuba (20/90).
- Hospital Provincial Universitario "Celestino Hernández Robau" de Villa Clara (19/90).
- Hospital "III Congreso" de Pinar del Río (17/90).
- Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de La Habana (16/90).
- Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas (CIMEQ) de La Habana (14/90).
- Centro Nacional de Toxicología (CENATOX) de La Habana (12/90).
- Hospital General Docente "Abel Santamaría" de Pinar del Río (11/90).

En estas unidades se inició el proceso de preparación para la certificación en BPC por ser los hospitales con mayor experiencia, disposición y más involucrados en la ejecución del casi centenar de ensayos clínicos antes mencionado. Posteriormente, a solicitud de centros promotores y la dirección del MINSAP de Cuba, se sumaron otros 3 hospitales:

- Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de Villa Clara.
- Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba.
- Hospital Oncológico "Conrado Benítez" de Santiago de Cuba.

Acorde con la estrategia trazada, se realizaron un total de 40 visitas (tabla 2) a las 11 unidades asistenciales o sitios clínicos seleccionados del país, divididas en:

- Diagnósticas: 12.
- Seguimiento: 24.
- De declaración inicial de "listo para certificación": 3.
- Para incluir nuevos servicios: 1.

De los 11 sitios seleccionados del SNS, 3 alcanzaron la condición de "listos para certificación en BPC" y la agencia reguladora cubana determinó otorgar la condición de "certificado de buenas prácticas clínicas".

Tabla 2. Cantidad de visitas realizadas según tipo de visita por unidades de salud

Unidad de salud	Cantidad de visitas realizadas según tipo de visitas			Total
	Diagnóstica	Seguimiento	Declaración de "listo para certificación"	
Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana	1	3	0	4
Instituto de Oncología y Radiobiología, La Habana	1	3	0	4
Centro de Investigaciones Medicoquirúrgicas (CIMEQ), La Habana	2	2	2	6
Centro Nacional de Toxicología, CENATOX La Habana	1	2	1	4
Hospital "III Congreso", Unidad Oncológica, Pinar del Río	1	2	0	3
Hospital Clínico-Quirúrgico Provincial "Abel Santamaría Cuadrado", Pinar del Río	1	2	0	3
Hospital Clínico-Quirúrgico Provincial "Arnaldo Milián Castro", Villa Clara	1	3	0	4
Hospital Oncológico "Celestino Hernández", Villa Clara	1	3	0	4
Hospital Clínico-Quirúrgico Provincial "Saturnino Lora", Santiago de Cuba	1	1	0	2
Hospital Oncológico "Conrado Benítez", Santiago de Cuba	1	1	0	2
Hospital Clínico-Quirúrgico Provincial "Juan Bruno Zayas", Santiago de Cuba	1	2	1	4
Totales	12	24	4	40

DISCUSIÓN

De los documentos rectores evaluados por el grupo de expertos para confeccionar el Manual de Preparación para la Certificación en BPC con las listas de chequeo por sitio, se tuvieron en cuenta los principales criterios establecidos en la literatura y, mayoritariamente, los establecidos en el documento *Buenas Prácticas Clínicas: Documento para las Américas de la OPS*.²⁴

El criterio principal para la selección de los sitios clínicos fue la mayor participación en ensayos clínicos multicéntricos. Este parámetro es una condición *sine qua non* exigida por promotores y autoridades reguladoras.

El CENCEC establece, dentro de sus procedimientos para la conducción de ensayos clínicos, el contacto inicial con la institución elegida para obtener la conformidad en la realización de la investigación. De existir un acuerdo mutuo, se evalúa la institución para comprobar si las condiciones existentes se corresponden con los requerimientos del estudio. De estas visitas se derivan acciones correctivas de la institución encaminadas a la solución de los posibles problemas existentes. Una vez resueltas las dificultades invalidantes, se realiza una visita de declaración de "lista para certificación en BPC".

Es destacable que, cuando fue necesaria más de una visita de seguimiento, la principal causa no fue la «estructural», sino la relacionada con la capacitación de los recursos humanos, lo que también ha sido señalado en la región de Las Américas.^{19,27,28,31}

En los 8 sitios en que el proceso no culminó en la categoría de "listos para certificar" se identificó alguna dificultad principal como:

- Personal no adiestrado en la temática de EC o entrenados que se dedican a otras tareas.
- Comités de ética de la investigación con inestabilidad en la membresía, que no cuentan o presentan dificultades con los procesos normalizados de trabajo (PNT) propios.
- Capacidad limitada para conservar las HC de los EC por no menos de 15 años.
- Carencias de algunos registros fundamentales para desarrollar la actividad.
- Deficiencia con mobiliarios o de estructura constructiva.

El proceso para estos sitios no ha concluido y continúa siendo una tarea en curso y de superación constante donde, la voluntad político-administrativa de los decisores de la institución de salud en proceso de preparación, será decisiva para alcanzar esta condición de indudable prestigio en el menor tiempo posible.

Las 3 unidades que alcanzaron el certificado de BPC que otorga la autoridad reguladora cubana han adquirido beneficios tangibles que se relacionan a continuación:

- Mejora en los patrones de atención médica de la enfermedad en que se evalúa el producto, porque exige para la aceptación del protocolo del EC, los mejores estándares de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad.
- Contribución a la formación y perfeccionamiento de los recursos humanos que participan en los ensayos clínicos.
- Impacto indirecto en la mejoría de los indicadores de salud derivados de los estudios encaminados a introducir un nuevo producto, al proponer una nueva indicación de un producto registrado o al establecimiento de patrones de fármaco-equivalencia entre productos afines. Como ejemplos: se comprobaron mejores indicadores en el estudio fase IV de la Eritropoyetina en anémicos; el estudio fase III multicéntrico de Inmunoglobulina en recién nacidos de madres con hepatitis B, donde se alcanzó una cobertura de protección del 99 %; los cambios de patrones en la atención médica al evaluar el Interferón alfa recombinante en enfermedades psiquiátricas y malignas introduciendo nuevos métodos de diagnóstico, evaluación y actualización en las mejores terapéuticas disponibles en el mundo.

En sus 2 décadas de constituido, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos ha demostrado ser una realidad necesaria e inherente al propio desarrollo del sistema de salud cubano. Sin dudas, cumple con sus funciones influyendo positiva y armónicamente en el balance que la investigación clínica requiere y exige.

Esta estrategia para la preparación de la certificación en BPC se inserta en las funciones del CENCEC ejecutando un programa permanente con acciones periódicas de control, asesoría y generalización a otros sitios, y el compromiso tácito de mejorar la seguridad y protección del paciente.

La experiencia acumulada en este campo pudiera ser útil, además, tanto en las Américas como en otras regiones del mundo.

CONCLUSIONES

Con la estrategia desarrollada por el CENCEC para lograr la condición de "listos para la certificación" en aquellas unidades seleccionadas del SNS se logró:

- Cumplimentar las 4 etapas previstas para el proceso con la incorporación de los principales estándares nacionales e internacionales de Buenas Prácticas Clínicas en EC de cada uno de los servicios involucrados en estos estudios.
- Establecer las bases metodológicas y los procedimientos para el cumplimiento de las BPC en los sitios clínicos del Sistema Nacional de Salud que participan en la realización de ensayos clínicos.
- Brindar soporte técnico y metodológico para incrementar el nivel de cumplimiento en Buenas Prácticas Clínicas en 11 de los sitios clínicos del SNS y preparar las condiciones idóneas que permitieron alcanzar la certificación en 3 de estos sitios. Es válido enfatizar que las unidades que alcanzaron los requisitos para optar por la certificación fueron aquellas en las que prevaleció una fuerte voluntad político-administrativa de las direcciones en elevar los estándares de atención.
- Con la ejecución de esta metodología se garantiza una relación armónica y superior entre los sitios clínicos por donde transita la investigación clínica, los propios investigadores involucrados, y el soporte documental a un producto dado, elevando la seguridad y protección de los pacientes objeto de la investigación clínica.
- Esta experiencia, donde priman inviolables premisas al respeto del ser humano de máxima seguridad y protección, son bastiones del trabajo del Centro para la proyección nacional y replicables en aquellos países de la región de Las Américas o del mundo que así lo requieran.

Anexo

Criterios generales y por áreas

Requerimientos generales:

- Capacitación en BPC del personal que participa en los Ensayos Clínicos.
- Documentación:
 - Designación por la Dirección del Centro de los responsables por área.
 - Procedimientos normalizados de trabajo.

- Registros.
- Funciones establecidas por puesto de trabajo.

- Área o local adecuado y mobiliario.

Requerimientos específicos por áreas:

Comité de Ética de la Investigación

- Creado por resolución de la dirección de la institución.
- Compuesto por un número adecuado de personas, no inferior a 5 personas, que garanticen su eficiencia pero no tan numeroso que lo haga difícil de administrar.

Farmacia:

- Existencia de las condiciones necesarias para la conservación y custodia de los productos de investigación.
- Disponibilidad de los productos de investigación las 24 horas del día.

Laboratorio clínico

- Equipamiento y medios adecuados.
- Cadena de frío, refrigeración y control.

Sitio clínico:

- Equipamiento y medios adecuados.
- Cadena de frío, refrigeración y controles.
- Condiciones adecuadas de consulta e internamiento.
- Garantía de atención inmediata a una potencial urgencia-emergencia médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro Ruz F. La historia me absolverá. [citado 29 Abril 2012]. Disponible en: <http://www.cubaweb.cu/marti-moncada/jm01.html>

2. _____. Discurso pronunciado por el Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz, Primer Ministro del Gobierno Revolucionario, en el acto celebrado por la Sociedad Espeleológica de Cuba, en la Academia de Ciencias, el 15 de enero de 1960. [citado 29 Abril 2012]. Disponible en: http://www.granma.cubasi.cu/secciones/fidel_en_1959/fidel_en_1960/art-001.html

3. Domínguez-Alonso E, Zacca E. El Sistema de Salud de Cuba. Salud Púb Méx. 2011;53(supl. 2).
4. Lage A. Connecting immunology research to public health: Cuban biotechnology. Nature Immunol. 2008;9(2):109-12.
5. _____. El doble paradigma de la investigación clínica. Rev Cubana Farm. 2011;45(1):1-3.
6. _____. Global pharmaceutical development and access: critical issues of ethics and equity. MEDICC Rev. 2011 July;13(3).
7. Antecedentes de la investigación científica en Cuba [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://new.paho.org/cub>. Acceso: 25 Enero de 2012.
8. Los ensayos clínicos multicéntricos. La organización de los ensayos clínicos en Cuba. Libro Resumen del II Taller Internacional de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos. Varadero: CENCEC; 2003.
9. Pharmaceutical Clinical Research Organization [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.quintiles.com>. Acceso: 3 de Mayo de 2012.
10. Cuba. Ministerio de Economía y Planificación. Resolución 627 de la Comisión Nacional del Sistema de Dirección de la Economía, 30 de Noviembre de 1991.
11. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Resolución 10, del ministro de salud pública, 30 de Enero de 1992.
12. Pascual MA, Jiménez G, Fors M, López I, Rodríguez O, Torres A, et al. La organización de los ensayos clínicos en Cuba: Influencia en el desarrollo de los productos de la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica y en el sistema de salud de Cuba. Premio anual de la salud, concurso nacional. Enero, 2010.
13. Pascual MA, Jiménez G, Torres A, Fors M, López I. Rev Cubana Farmacia. 2011;45(1):4-18.
14. Cuba. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.cencec.sld.cu>. Acceso: 19 de Abril de 2012.
15. Cuba. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/>. Acceso: 19 de Abril de 2012.
16. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Evaluación de Desempeño Clínico. [Sitio en Internet]. Disponible en: http://www.cecmmed.sld.cu/Pages/Reg_EvalDC.htm. Acceso: 22 de Mayo de 2012.
17. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) Directrices de Buenas Prácticas Clínicas en Cuba [Sitio en Internet]. Disponible en: Disponible en: http://www.cecmmed.sld.cu/Pages/Reg_EvalDC.htm. Acceso: 22 de Mayo de 2012.
18. Agencia Española de Normalización y Certificación [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.aenor.es>. Acceso: 15 de Mayo de 2012.

19. Drug Information Association [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.diahome.org>. Acceso: 15 de Mayo de 2012.
20. European Medicines Agency (EMA). International Workshop: Meeting Report Draft reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing-authorization applications to the EMA. EMA/601825/2010.
21. Hasselt University [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.uhasselt.be>. Acceso: 9 de Marzo de 2012.
22. Dalhousie University [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.dal.ca>. Acceso: 9 de marzo de 2012.
23. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.ich.org/>. Acceso: 9 de marzo de 2012.
24. Organización Panamericana de Salud. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de Las Américas. OPS [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/GCPSp-hp.htm>. Acceso: 29 de Abril de 2012.
25. Bergamo N, de Trespacios V, Márquez ML, Pérez S, Samaniego S, Vander Elst E. Good Clinical Practices (GCP) in Latin America: Prospects for regional harmonization: a challenge for the twenty-first century. Drug Inform J. 2001;35:2734.
26. Instrucción VADI No. 74 del 2011. [Sitio en Internet]. Disponible en: http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Pubs/AmbReg/2012/SupEsp_Enero-2012.pdf. Acceso: 29 Abril de 2012.
27. Abraham S, Gracia DT y Parambi Pahuja S. Hitos en el desarrollo de buenas prácticas clínicas. [Sitio en Internet]. El Diario de la Salud. Volumen 9, 2009.
28. Chin R, Safar L. Clinical trials go global: Next Stop, Latin America. Pharma Magazine. 2009;5(4).
29. Declaration of Helsinki. Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.history.nih.gov/research/downloads/helsinki.pdf>. Acceso: 24 de Mayo de 2012.
30. Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.aahrpp.org/>. Acceso: 22 de Mayo de 2012.
31. Outlook 2008. Tufts Center for the Study of Drug Development. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://csdd.tufts.edu/InfoServices/OutlookPDFs/Outlook2008.pdf>. Acceso: 15 de Marzo de 2012.
32. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, el 4 de abril de 2001. Aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano [Sitio en Internet]. Disponible en: http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods

/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l21165_es.htm. Acceso: 22 de Mayo de 2012.

33. U.S. Food and Drug Administration. Guidance, Compliance, & Regulatory Information [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation>. Acceso: 23 de Mayo de 2012.

34. U.S. Food and Drug Administration. Running Clinical Trials [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ucm197161.htm>. Acceso: 23 de Mayo de 2012.

35. Reference Documents [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/>. Acceso: 23 de Mayo de 2012.

36. Allison M. Reinventing clinical trials. *Nature Biotechnology* 2012;30,41-49 doi:10.1038/nbt.2083.

37. Applied Clinical Trials Global Information & Resources Development [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.appliedclinicaltrials.com>. Acceso: 23 de Mayo de 2012.

38. Klitzman R. How local IRBs view central IRBs in the US. *BMC Medical Ethics* 2011;12:13.

39. Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving Sepsis Practice Guidelines, Marketing Campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med*. 2006 October 19;355:16.

40. Godlee, F. Avastin versus Lucentis. *BMJ* 2012;344:e3162.

41. Schuchman M. Commercializing clinical trials risks and benefits of the CRO boom. *N Eng J Med*. 2007 oct 4;357(14):1365-8.

42. Medical Devices Companies, Medical Devices Industry, Medical Devices News [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://fiercemedicaldevices.com>. Acceso: 23 de Mayo de 2012.

43. Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *N Engl J Med*. 2011;365:1145-50.

44. Tramer MR. The Boldt debacle. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:393-95.

45. Former SFDA chief executed for corruption [Sitio en Internet]. Disponible en: http://www.chinadaily.com.cn/china/2007-07/10/content_5424937.htm. Acceso: 3 Abril de 2012.

46. Cuba. Centro Nacional de Toxicología [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.cenatox.sld.cu>. Acceso: 6 de Mayo de 2012.

47. Cuba. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas sitio en Internet. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/cimeq>. Acceso: 22 de Mayo de 2012.

48. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico 2011. [Sitio en Internet]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne>. Acceso: 15 de Mayo de 2012.

49. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Regulación 52-2008. Requerimientos para la certificación de Buenas Prácticas Clínicas. CECMED-2008.

50. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Regulación No. 21.08 Requisitos para la solicitud de Autorización y modificación de Ensayos Clínicos. CECMED-2000.

51. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Regulación No. 26/2000. Requerimientos para el trabajo y uso de los productos en investigación en los ensayos clínicos. Responsabilidad de las partes. CECMED-2000.

Recibido: 14 de octubre de 2012.

Aprobado: 25 de abril de 2013.

Marcos Daniel Peña Amador. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba. E mail: daniel@cencec.sld.cu