

**Modificación del conocimiento y desempeño de los profesionales sobre la gestión de la seguridad del producto en ensayos clínicos**

**Modification to knowledge and professionals performance on the management of product security in clinical trials**

**Lic. Yaimarelis Saumell-Nápoles<sup>1</sup> Dr. C. Maritza Batista Romagosa<sup>11</sup> y Dra. Olga Torres Gemeil<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Centro de Inmunología Molecular, Ciudad de la Habana, Cuba.

II Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Dr. Joaquín Castillo Duany", Santiago de Cuba, Cuba.

**RESUMEN**

Se realizó una intervención educativa en 19 profesionales, pertenecientes a 2 policlínicos de Santiago de Cuba, quienes participaron en la conducción de ensayos clínicos con productos del Centro de Inmunología Molecular, desde septiembre del 2013 hasta igual mes del 2014, con vistas a evaluar el nivel de sus conocimientos y desempeño sobre la gestión de la seguridad del producto, a partir de una capacitación sobre el tema. Antes y después de la capacitación se aplicó una encuesta de conocimientos y se midió un indicador para cada variable de desempeño identificada. Se establecieron estándares para cada indicador teniendo en cuenta su relevancia y los requisitos reguladores vigentes. Se empleó el test de McNemar para evaluar la significación de los cambios. Se obtuvo una modificación satisfactoria de los conocimientos (84,2 %) y los indicadores de desempeño mejoraron en más de 30 %, pero no alcanzaron el estándar propuesto.

**Palabras clave:** gestión de la seguridad, producto de investigación, indicadores de desempeño, intervención educativa, atención primaria de salud.

**ABSTRACT**

An educational intervention was carried out in 19 professionals, belonging to 2 polyclinics from Santiago de Cuba who participated in carrying out clinical trials with products of the Molecular Immunology Center, from September, 2013 to the same month of 2014, with the aim of evaluating the level of their knowledge and performance on the management of the product security, from a training on the topic. Before and after the training a survey of knowledge was applied, and an indicator for each identified performance variable was measured. Standards were established for each indicator keeping in mind their relevance and the effective regulating requirements. McNemar test was used to evaluate the significance of changes. A satisfactory modification of the knowledge was obtained (84.2%) and the performance indicators improved in more than 30%, but they didn't reach the proposed standard.

**Key words:** security management, investigation product, performance indicators, educational intervention, primary health care.

## INTRODUCCIÓN

La seguridad de un medicamento se estudia conjuntamente con la eficacia durante las diferentes fases de su desarrollo clínico, con el objetivo de establecer una relación beneficio-riesgo que permita su registro y comercialización.<sup>1</sup>

De hecho, las agencias reguladoras de medicamentos han emitido guías y regulaciones que marcan las pautas para la adecuada gestión de la seguridad durante el desarrollo clínico de un fármaco y establecen, entre otras cuestiones, que el patrocinador es responsable de la evaluación continua de la seguridad de los productos investigados.<sup>2-8</sup>

Las visitas de monitoreo son parte de las acciones de aseguramiento de la calidad que promueve el promotor de un ensayo clínico, con vistas a lograr la vigilancia y máxima calidad en todas las actividades o procesos derivados de la conducción del estudio, e incluyen la gestión de la seguridad en los sitios de investigación.<sup>9,10</sup>

Ahora bien, la capacitación es una medida para el mejoramiento de los procesos. La educación continua de los recursos humanos, como base constante del desarrollo de los conocimientos que exige la dinámica de la ciencia, es otra herramienta que puede emplear el promotor para garantizar la calidad durante la gestión de la seguridad.<sup>11,12</sup>

Por otra parte, cualquier proceso de posgrado requiere de una evaluación posterior a lo académico que indique en qué medida se logra un impacto social y transformador, con nuevos conocimientos y habilidades adquiridos por el profesional.<sup>13</sup>

La evaluación del desempeño, donde se manifiestan los modos de actuación y las competencias, permite corroborar o evaluar los resultados de una actividad de posgrado y constituye un elemento esencial en el proceso de determinación de problemas o diagnóstico de necesidades, de forma tal, que es imprescindible realizar la evaluación del desempeño a un grupo de sujetos, quienes se encuentran en su práctica social, para poder constatar el estado actual de sus conocimientos y lo que saben hacer.<sup>14</sup>

Según las tendencias actuales del desarrollo de sistemas de gestión y el mejoramiento continuo de los procesos de estos sistemas para alcanzar la calidad total, la asociación de indicadores a los procesos permite su medición y control.<sup>11,15</sup>

La aplicación de indicadores podría servir de complemento para valorar el ejercicio de la capacitación recibida en el desempeño de los profesionales vinculados a la gestión de la seguridad durante la conducción de los ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores y la necesidad de modificar el nivel de conocimientos que poseían los profesionales participantes en la conducción de los ensayos clínicos del Centro de Inmunología Molecular (CIM) para el desempeño de sus funciones en relación con los temas de seguridad clínica de la investigación, así como la inexistencia de indicadores para medir su desempeño, se decidió realizar este estudio.

## MÉTODOS

Se realizó una intervención educativa de tipo capacitación en 19 profesionales, pertenecientes a 2 policlínicos de Santiago de Cuba, desde septiembre del 2013 hasta

igual mes del 2014, con vistas a evaluar el nivel de sus conocimientos y desempeño en la gestión de la seguridad durante la conducción de ensayos clínicos con productos del Centro de Inmunología Molecular.

El estudio se organizó en 3 etapas:

- Etapa 1: diagnóstico del nivel de conocimientos y desempeño de los miembros de los equipos de investigación sobre la gestión de la seguridad durante el desarrollo clínico de productos del CIM.

Para evaluar el nivel de conocimientos se diseñó una encuesta, teniendo en cuenta los requisitos reguladores vigentes<sup>3,10</sup> y los procedimientos normalizados de organización (PNO) del CIM<sup>16</sup> respecto a la gestión de la seguridad del producto de investigación, la cual se estructuró en 12 ítems divididos en 3 temas:

- Aspectos conceptuales de la gestión de la seguridad (3 preguntas); se le asignó un valor de 2 puntos a cada respuesta correcta, las cuales aportaron 16,7 % a la puntuación total. Se consideró conocimiento adecuado del tema cuando se marcó la respuesta correcta en, al menos, 2 afirmaciones o ítems.
- Gestión clínica y técnica de la seguridad (3 preguntas); se le asignó un valor de 2 puntos a cada respuesta correcta, las cuales aportaron 33,3 % de la puntuación total. Se consideró conocimiento adecuado cuando se marcó la respuesta correcta en, al menos, 2 afirmaciones.
- Gestión regulatoria de la seguridad (6 preguntas); se le asignó un valor de 3 puntos a cada respuesta correcta, que aportaron 50 % de la puntuación total. Se consideró conocimiento adecuado al señalar la respuesta correcta en, al menos, 70 % de las afirmaciones (obtienen 13 puntos o más).

La puntuación final del instrumento fue de 36 puntos, si se marcó la respuesta correcta para todas las afirmaciones.

El conocimiento global sobre seguridad clínica se consideró:

- Conocimiento adecuado: cuando alcanzó al menos 70 % de los puntos (25 puntos o más).
- Conocimiento inadecuado: cuando no alcanzó 70 % de los puntos del cuestionario (menos de 25 puntos).

Previo a su aplicación, se determinó la fiabilidad de la encuesta mediante el test alfa de Cronbach, y se obtuvo un valor de 0,81 puntos; por tanto, no se consideró necesario modificar ninguna pregunta.

Las variables relacionadas con el desempeño se seleccionaron teniendo en cuenta las actividades que correspondieron a la gestión de la seguridad en un sitio de investigación clínica, según los requisitos regulatorios vigentes para el proceso.<sup>3,7,10</sup>

Variable	Escala de clasificación	Definición operacional de la escala
Nivel de conocimientos	1- adecuado 0- inadecuado	25 puntos o más Menos de 25 puntos
Seguimiento de los eventos adversos	1- Correcto 0- Incorrecto	No se detectó ningún problema en relación con el seguimiento del EA Se detectó, al menos, una dificultad con el seguimiento del EA
Clasificación de los eventos adversos	1- Correcta 0- Incorrecta	Cumplió satisfactoriamente con las clasificaciones que propone el protocolo de investigación. Incumplió alguno de los criterios de clasificación o no está clasificado.
Registro del evento adverso (EA) en el cuaderno de recogida de datos (CRD)	1- Correcto 0- Incorrecto	No se detectó ningún problema en relación con el registro del EA. Se detectó, al menos, una dificultad con el registro.
Completamiento de las notificaciones/informes de evento adverso serio/ evento adverso serio e inesperado (EAS/EASI)	1- Completas 0- Incompletas	El documento se llenó completamente y no requirió devoluciones para su corrección. Faltó algún dato en el documento o fue devuelto para corregir.
Envío al promotor de las notificaciones de EAS	1- Enviadas 0- No enviadas	Fue enviada al promotor No fue enviada
Envío al promotor de los informes expeditos	1- Enviados 0- No enviados	Fue enviado al promotor No fue enviado

Se elaboró un indicador para cada variable y se establecieron estándares, teniendo en cuenta la relevancia del indicador para el proceso, así como las recomendaciones de las guías y documentos reguladores. Los profesionales que conformaron la población de estudio participaron en la definición de los estándares.

Criterio	Indicador	Estándar (%)
EA adecuadamente clasificados	$\frac{\text{No. de EA adecuadamente clasificados}}{\text{Total de EA identificados en la HC}} \times 100$	95
% EA adecuadamente registrados en el CRD	$\frac{\text{No. de EA registrados en el CRD}}{\text{Total de EA identificados en la HC}} \times 100$	95
% de eventos adversos con seguimiento adecuado	$\frac{\text{No. de EA adecuadamente seguidos}}{\text{Total de EA que requirieron seguimiento}} \times 100$	95
% Notificaciones/RE de EAS completos	$\frac{\text{No. de Notif /RE completos}}{\text{Total de EAS identificados en las HC}} \times 100$	95
% Notificaciones de EAS enviadas al Promotor	$\frac{\text{No. de Notif enviadas al Promotor}}{\text{Total de EAS identificados en las HC}} \times 100$	90
% de RE de EASI enviados al Promotor	$\frac{\text{No. de RE adecuadamente completados}}{\text{Total de EASI identificados en las HC}} \times 100$	100

Legenda: Notif: Notificación RE: Reporte expedito HC: Historia clínica

Para la medición de los indicadores en esta etapa se revisaron las historias clínicas, cuadernos de recogida de datos, notificaciones y reportes expeditos archivados para cada paciente, incluidos en los sitios seleccionados. Se emplearon planillas de vaciamiento para obtener de forma retrospectiva toda la información relacionada con el control de la seguridad en los 6 meses anteriores.

- Etapa 2: desarrollo de la intervención (capacitación)

En septiembre del 2013 se impartió un curso sobre el tema de seguridad, al cual se añadieron las necesidades de aprendizaje encontradas luego de la aplicación inicial de la encuesta de conocimientos. Se abordaron los siguientes temas:

- Aspectos generales de la gestión de los EA en la investigación clínica: eventos adversos y reacciones adversas. Conceptos y causas. Responsables de la gestión de los EA. Trazabilidad del dato de seguridad en el sitio clínico. Papel del farmacéutico clínico.
- Gestión clínica y técnica de la seguridad: identificación, clasificación y seguimiento del EA. Ruta crítica para la clasificación y algoritmos de causalidad.
- Gestión regulatoria de la seguridad: notificación y reporte expedito. Definición. Responsabilidades y documentación. Requisitos y normas para la notificación y reporte expedito.

Se realizaron 5 encuentros de 4 horas de duración; 12 de conferencia y 8 de actividades prácticas.

- Etapa 3: evaluación de los resultados de la intervención

En septiembre del 2014, un año después de realizada la capacitación, se volvió a aplicar la encuesta de conocimientos y se recolectaron nuevamente los datos correspondientes a un periodo de 6 meses (desde abril hasta septiembre del 2014) para evaluar los indicadores del desempeño del proceso en esta etapa.

La información fue procesada con el programa SPSS 11. 5. Para evaluar la significación de los cambios en el conocimiento y desempeño de los profesionales respecto a la intervención (lo encontrado antes y lo conseguido después), se utilizó el test de McNemar. Resultados de  $p \leq 0,05$  corresponderían a un incremento significativo de los conocimientos o de los indicadores del desempeño según el caso.

## RESULTADOS

La tabla muestra que antes de la intervención 47,4 % de los encuestados tenían un conocimiento adecuado sobre el tema; después de esta el número de profesionales que obtuvo conocimientos adecuados sobre la seguridad asciende a 84,2 %. Asimismo, luego de la intervención, en todos los indicadores del desempeño hubo un incremento en más de 30 %; sin embargo, no se logró el estándar propuesto para ninguna de las variables.

El desempeño respecto al completamiento de modelos de reportes expeditos y su envío al promotor no se pudo evaluar, puesto que en el periodo de la investigación no se presentaron eventos adversos serios e inesperados tras la administración de los productos en estudio.

Se lograron cambios estadísticamente significativos respecto a la capacitación en cuanto al nivel de conocimientos y todos los indicadores del desempeño, excepto la clasificación de los eventos adversos y el completamiento de los modelos de notificación.

**Tabla.** Valor alcanzado por los indicadores antes y después de la intervención educativa

Indicador	Valor calculado obtenido (%)		Valor de p
	Antes	Después	
% de profesionales con conocimiento adecuado	47,4	84,2	0,016
% de eventos adversos con seguimiento adecuado	36,8	78,9	0,008
% de eventos adversos adecuadamente clasificados	42,1	78,9	0,039
% de eventos adversos registrados en el CRD	52,6	89,5	0,016
% de Notificaciones/Reportes expeditos de eventos adversos serios completos	68,4	89,5	0,12
% de notificaciones de eventos adversos serios enviadas al promotor	47,4	78,9	0,07

## DISCUSIÓN

Menos de 50 % de los profesionales encuestados presentaron un conocimiento adecuado sobre seguridad en el momento del diagnóstico. Teniendo en cuenta la importancia de este tema para garantizar la fiabilidad de la información de seguridad de los productos con vista a la obtención del registro sanitario, autorización de su

comercialización y uso terapéutico, este resultado pudiera indicar que la información recibida en los talleres de inicio de los ensayos clínicos y en cursos no específicos sobre la temática fue insuficiente.

Una vez impartida la capacitación, solo 3 profesionales mantuvieron un nivel de conocimientos inadecuado, y se constató que en ellos persistían deficiencias relacionadas específicamente con la clasificación de los eventos adversos según el conocimiento anterior y la intensidad.

En el momento del diagnóstico ninguno de los indicadores del desempeño alcanzó el estándar prefijado, y se identificaron algunas inconformidades:

- No clasificación o clasificación inadecuada de algunos eventos adversos por no usar o usar de forma inapropiada los algoritmos y/o criterios de toxicidad que propone el protocolo de estudio para la clasificación.
- No seguimiento de algunos eventos adversos que lo requerían, o no existía la documentación del seguimiento en la HC.
- Subregistro de eventos adversos, fundamentalmente valores de laboratorio fuera de los rangos establecidos.
- No se enviaron al promotor algunas notificaciones de eventos adversos serios.
- Omisión de algunos datos y/o transcripción incorrecta de estos a los modelos de notificaciones de eventos adversos.
- En algunos modelos de notificación no existió uniformidad respecto a la información que se recogió en la casilla de resumen del contexto clínico donde el evento adverso fue informado.

Con respecto al completamiento de la información de los eventos serios en los modelos de notificación y el envío de estos modelos al promotor, las modificaciones no resultaron estadísticamente significativas. A pesar de que hubo un incremento en más de 50 % en el valor del indicador luego de la intervención, persistieron dificultades en relación con la información solicitada, la descripción del evento y las acciones relacionadas con el producto en investigación; además, persistió la tendencia a dejar casillas vacías en el modelo, fundamentalmente las que solicitaban la fecha de conocimiento del evento por el investigador y/o la fecha de comunicación al promotor; en otros casos no existió correspondencia entre estas fechas. Estas dificultades determinaron mayoritariamente que no se enviaran los modelos al promotor.

Según el criterio de los autores, los indicadores donde no se alcanzó significación estadística luego de la capacitación, representan actividades del proceso de gestión de la seguridad que requieren un mayor seguimiento por parte del promotor durante la conducción de un ensayo clínico. Al respecto, el Consejo Internacional para la Organización de las Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés) en el 2005, y el grupo de planificación, evaluación y reporte (SPERT, por sus siglas en inglés) de la organización de investigadores y productores farmacéuticos de América (PhRMA) en el 2009, recomiendan a las compañías farmacéuticas la adopción de un enfoque sistemático para la gestión de la información de seguridad durante las etapas de desarrollo clínico de un nuevo producto, así como la creación de un grupo multidisciplinario que sea responsable de la gestión de la seguridad desde la empresa.<sup>7,8</sup>

A pesar de la mejoría alcanzada en todos los indicadores propuestos, después de la intervención ninguno llegó al estándar prefijado, lo cual indica que se debe continuar el trabajo para mejorar el desempeño global del proceso de gestión de la seguridad. El cumplimiento de las recomendaciones anteriores, conjuntamente con la aplicación de 3

de los principios fundamentales de la gestión de la calidad total (enfoque basado en procesos, enfoque para la gestión de sistemas y mejora continua), podrían proporcionar a la empresa farmacéutica/promotor del ensayo clínico una nueva forma de responder a las necesidades y expectativas del mercado, así como de los organismos regulatorios respecto a la fiabilidad de la información de seguridad que se obtiene del producto en estudio.<sup>12,13</sup>

La utilización de los indicadores propuestos en este artículo puede constituir una herramienta útil para evaluar y mejorar de forma sistemática el desempeño del proceso de gestión de la seguridad en los sitios de investigación clínica.

Cabe destacar que la mejoría estadísticamente significativa en el desempeño respecto al seguimiento de los eventos adversos que lo requirieron, clasificación y registro en los cuadernos de recogida de datos, pudo estar dada por el hecho de que la formación de base de estos profesionales de la salud justifica una mayor comprensión de los temas de seguridad clínica que de los aspectos regulatorios. Además, en la capacitación se abordó de forma exclusiva el tema de la seguridad, lo cual enriqueció el análisis de los requisitos regulatorios con ejercicios prácticos y resolución de problemas derivados de la práctica de la gestión de la seguridad durante la conducción de ensayos clínicos.

Resulta importante señalar que como parte del proceso de búsqueda no se encontraron intervenciones educativas respecto a este tema; no obstante, se reconoce que las intervenciones deben responder a la satisfacción de necesidades reales, siendo un impulsor del dinamismo interno de las investigaciones en salud, al tomar en cuenta los aspectos relevantes que influyen en las prácticas cotidianas, la experiencia de los participantes, el reconocimiento de su contexto y las problemáticas a las que se enfrentan para dar sentido al curso o capacitación.<sup>16</sup>

Finalmente, la intervención realizada permitió elevar los conocimientos sobre gestión de la seguridad durante la conducción de ensayos clínicos y alcanzar un incremento en los indicadores de desempeño del proceso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armijo JA, González Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa - efecto. En: El ensayo Clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001[citado 12 Oct 2014].
2. Council for International Organization of Medical Sciences. International reporting of adverse drug reactions. Report of CIOMS Working Group I. Geneva: WHO; 1990. p. 25-7.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for expedited reporting E2A. 1994 [citado 12 Oct 2014].
4. Council for International Organization of Medical Sciences. Guidelines for preparing company core clinical-safety information (CCSI). Report of CIOMS Working Group III. Geneva: WHO; 1995. p. 54.
5. Council for International Organization of Medical Sciences. Guidelines for preparing development core clinical-safety information (DCSI). Report of CIOMS Working Group III. Geneva: WHO; 1999. p. 37-9.

6. Council for International Organization of Medical Sciences. Development Safety Update Report (DSUR): Harmonizing the format and content for periodic safety reporting during clinical trials. Report of CIOMS Working Group VII. Geneva: WHO; 2006. p. 25-7.
7. Council for International Organization of Medical Sciences. CIOMS VI Managing safety information from clinical trials. Report of CIOMS Working Group VI. Geneva: WHO; 2005. p. 47.
8. Crowe BJ, Xia HA, Berlin JA, Watson DJ, Shi H, Lin SL, et al. Recommendations for safety planning, data collection, evaluation and reporting during drug, biologic and vaccine development: a report of the safety planning, evaluation, and reporting team. Clin Trials. 2009;6(5):430-40.
9. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Regulación No. 165-2000. Comisión nacional asesora de ensayos clínicos. La Habana: CECMED; 2000.
10. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. Regulación No. 45-2007. La Habana: CECMED; 2007.
11. Villa González EM, Pons Murguía CR. Gestión por procesos. Cienfuegos: Universidad de Cienfuegos; 2006. p. 39.
12. Añorga Morales J. Las Ciencias de la Educación, la producción de conocimientos y el Currículum. Ciudad de la Habana: Centro de Postgrado ISPEJV; 1998. p. 5.
13. Añorga Morales J. La teoría de los Sistemas de Superación y el capacitador como gestor del progreso. Ciudad de la Habana: CENCA; 2002. p. 12.
14. Añorga Morales J. Proyecto: Evaluación del Impacto de las actividades de postgrado. Resultado 1. Ciudad de La Habana: ISPEJV; 2003. p. 66.
15. Beltrán Sanz J, Carmona Calvo MA, Carrasco Pérez R, Rivas Zapata MA, Tejedor Panchon M. Guía para una gestión basada en procesos. Instituto Andaluz de Tecnología. 2002 [citado 5 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.centrosdeexcelencia.com/dotnetnuke/portals/0/guiagestionprocesos.pdf>
16. Fernández Pérez JA, Barajas Arrollo G. Una nueva cultura profesional. Notas para un debate. En: Universciencia. México: Universidad de Oriente Puebla; 2003.

Recibido: 24 de abril del 2015.

Aprobado: 24 de abril del 2015.

*Yaimarelis Saumell-Nápoles*. Centro de Inmunología Molecular, Calle 216 s/n esquina a 15, Municipio Playa, Ciudad Habana, Cuba. Correo electrónico: [yaimarelis@cim.sld.cu](mailto:yaimarelis@cim.sld.cu)