
Normas de buena práctica clínica. Papel de la unidad de garantía de calidad

C. Espinosa y E. Gil

Departamento de Investigación y Desarrollo.
Q.F. Bayer S.A. Barcelona.

Introducción

Las buenas prácticas clínicas son un conjunto de normas que deben ser consideradas como «un estándar para diseñar, implementar y reportar ensayos clínicos de forma que exista una garantía pública respecto a la validez de los datos y de que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos participantes han sido protegidos»¹.

La buena práctica clínica descansa sobre cuatro pilares fundamentales:

1. Protección del sujeto humano según los más altos estándares científicos y éticos.
2. Adopción de procedimientos normalizados de trabajo (PNT).
3. Archivo completo de toda la documentación.
4. Adecuada notificación de las reacciones adversas que aparezcan a lo largo del estudio.

La aplicación de la normativa sobre buena práctica clínica en investigación clínica responde a toda una serie de factores externos: exigencias sociales, transnacionalización de datos y regulación farmacéutica así como a unos factores internos que hacen que la unidad de garantía de calidad surja como una necesidad dentro de la propia organización de investigación clínica.

Factores externos

Exigencias sociales

La historia de los modernos ensayos clínicos se remonta a un período de apenas 50 años. El vertiginoso crecimiento de la investigación clínica y las atrocidades cometidas durante la Segunda Guerra Mundial, hizo que ya en junio de 1964 se redactaran las recomendaciones para orientar a los médicos en los trabajos de investigación biomédica con personas, en otras palabras, la Declaración de Helsinki².

La protección y la mayor demanda de información por parte del sujeto participante en ensayos clínicos se ha convertido en uno de los pilares sobre los que descansa la buena práctica clínica.

Dicha normativa, al igual que las legislaciones vigentes tanto en nuestro país como en el resto de la Comunidad Europea, se ha hecho eco de las crecientes exigencias sociales en demanda de protección de los sujetos participantes en proyectos de investigación clínica.

Transnacionalización de los datos

La repetición de estudios de investigación clínica es éticamente criticable ya que expone a riesgo a un número innecesariamente elevado de pacientes, y además los recursos para la investigación clínica son limitados.

Es necesario, pues, que los datos obtenidos en un determinado país puedan utilizarse internacionalmente. Es obvio, además, que esto tiene importantes implicaciones económicas. La buena práctica clínica se presenta como el instrumento que, si es bien empleado, nos permitirá acceder como miembros de pleno derecho en la investigación clínica dentro de la Europa comunitaria, de forma que podamos importar y lo que es más importante para la Investigación en nuestro país, exportar nuestros ensayos clínicos.

La buena práctica clínica es la herramienta que permite estandarizar y garantizar la correcta realización de la investigación clínica.

Regulación farmacéutica

Las buenas prácticas clínicas nacen en Estados Unidos coincidiendo hasta cierto punto con el desastre de la talidomida, que puso en evidencia defectos en los sistemas de evaluación para el registro de nuevos fármacos. El descubrimiento, además, de una serie de con-

ductas inadecuadas por parte de diversos investigadores, dio lugar a la creación de un nuevo y estricto sistema de control sobre los fármacos sometidos a evaluación.

Las normas desarrolladas por la FDA han sido aceptadas parcialmente por las autoridades sanitarias de otros países, siendo en julio de 1990 cuando finalmente fue aprobada por el Committee for Proprietary Medicinal Products la normativa europea sobre buena práctica clínica.

Nuestro país, como miembro integrante de la Europa comunitaria, también se ha hecho eco de la trascendencia de la normativa sobre buenas prácticas clínicas, de forma que en la recientemente aprobada Ley del Medicamento concede a las autoridades sanitarias la tutela sobre el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas³.

Factores internos

La aplicación de la normativa sobre buena práctica clínica requiere entre otras cosas, la introducción de una unidad de garantía de calidad cuya función sea la de establecer sistemas y procesos que aseguren que el ensayo clínico se desarrolla siguiendo buena práctica clínica.

Al igual que la medicina pretende mediante el estudio y delimitación de los procesos y de las funciones vitales, diagnosticar, curar y prevenir las enfermedades, el papel fundamental de la unidad de garantía de calidad es el de diagnosticar, prevenir y facilitar la corrección de los problemas formales que puedan surgir en cualquier fase de un ensayo clínico.

La historia de la unidad de garantía de calidad de ensayos clínicos en un laboratorio farmacéutico va paralela a la historia, evolución y crecimiento de cualquier organización en la que convergen dos condiciones indispensables y a la vez contradictorias: la división del trabajo en tareas distintas y la posterior coordinación de las mismas⁴.

Las tareas en las que se divide el trabajo en un departamento de investigación clínica incluyen el diseño del protocolo, la tramitación administrativa, seguimiento y monitorización del mismo, análisis estadístico, elaboración del informe final, etc., tareas íntimamente interrelacionadas entre sí y que requieren, así mismo, adecuados mecanismos de coordinación.

En una fase inicial, contamos básicamente con monitores e investigadores, pero a medida que la organización crece se van adoptando divisiones de trabajo cada vez más complejas. En el caso de un laboratorio farmacéutico, y más

concretamente en el departamento de investigación clínica del mismo, esto se refleja con la posterior participación de asistentes de investigación clínica, bioestadísticos, editores médicos, etc., en definitiva, de una ampliación del que constituye el núcleo operacional cuya misión irá desde la génesis del proyecto hasta la obtención del informe con los resultados del mismo.

A medida que la organización se hace más compleja, se introduce la figura del directivo, director de investigación clínica en nuestro caso y mandos intermedios provistos de autoridad formal.

El departamento de investigación clínica crece y evoluciona y la coordinación basada en mecanismos de mutuo ajuste y de supervisión directa no es suficiente, de forma que la organización empieza a inclinarse en mayor medida por la normalización como medio de coordinación del trabajo. La responsabilidad de gran parte de esta normalización recae sobre un tercer grupo compuesto por analistas cuyo objetivo es la normalización de los procesos; en nuestro caso la elaboración de PNT de la propia compañía que institucionaliza el trabajo directivo.

Es en este momento que surge en la organización la necesidad de la figura de la unidad de garantía de calidad cuyas finalidades son: a) diagnosticar anomalías en el desarrollo de cualquier ensayo clínico; b) buscar y proponer soluciones ante los problemas surgidos durante el desarrollo del mismo, y c) prevenir en todo lo posible la repetición de las situaciones anómalas mediante una labor formativa y de asesoría.

A través de la función diagnóstica ejercida por la unidad de garantía de calidad podremos conocer con exactitud la situación de un ensayo clínico en cualquier punto del desarrollo del mismo. En términos epidemiológicos diríamos que la unidad de garantía de calidad y las auditorías más concretamente constituyen un marcador tanto de prevalencia como de incidencia de errores repetidos y puntos débiles.

Desde el punto de vista financiero, la introducción de una unidad de garantía de calidad en ensayos clínicos es rentable en cuanto que, además de ser una herramienta fundamental en la gestión y coordinación de un departamento de investigación en ensayos clínicos, cabría preguntarnos cuál sería el coste al no ser aplicado, y del no cumplimiento de la normativa sobre buena práctica clínica. Nuestra capacidad para responder de forma rápida y flexible en esta fase inicial en la que dicha unidad de garantía de calidad se introduce en nuestros de-

partamentos de investigación clínica, será la que determinará el éxito o fracaso de su aplicación.

Unidad de garantía de calidad de Q.F. Bayer. Experiencias iniciales

La unidad de garantía de calidad del departamento de investigación clínica de Q.F. Bayer fue creada en septiembre del 1989, estando compuesta inicialmente por 2 personas. Las funciones que en principio debía cubrir englobaban buena parte de las actividades del departamento médico e incluían la revisión de protocolos, informes médicos, realización de auditorías internas y externas, organización del archivo y formación o entrenamiento de todas las partes involucradas.

Si pasamos a analizar con más detalle las funciones adscritas a la unidad de garantía de calidad, comprobaremos que ésta no se introduce como mero espectador del ensayo clínico, sino que es parte activa del mismo en cuanto que actúa en todas y cada una de sus fases.

Consideremos de forma muy esquemática las distintas fases de un ensayo clínico, fases que se iniciarán con el diseño del protocolo y que finalizarán con la elaboración del informe final. La unidad de garantía de calidad ha tenido que intervenir en todas y cada una de ellas.

La primera fase de un ensayo clínico engloba la elaboración del protocolo y del formulario de recogida de datos; la aprobación del mismo por el investigador, por la compañía farmacéutica, por el comité ético y por las autoridades sanitarias, finalizando este proceso, cuando se inicia la fase clínica del mismo con la inclusión de sujetos.

La revisión del protocolo del ensayo clínico tiene por objeto asegurar el cumplimiento de los aspectos éticos del mismo, así como confirmar la adherencia a un formato normalizado (PNT interno de la compañía) elaborado de acuerdo con unos requisitos legales internacionalmente aceptados.

Desde septiembre de 1989 hasta la fecha se han revisado todos los protocolos diseñados por el departamento ajustándolos al correspondiente PNT.

Previamente al inicio del ensayo clínico, el monitor visitará a cada investigador con el fin de determinar el interés por el ensayo clínico y evaluar la capacidad de éste para llevarlo a cabo. Si el ensayo clínico se debe conducir siguiendo la normativa sobre buena práctica clínica, el investigador debe ser informado de las que constituirán sus obligaciones y derechos así como

de las de los sujetos que se vayan a incluir. La unidad de garantía de calidad puede desempeñar un papel muy relevante en la formación de los investigadores. Dicha tarea de formación deberá extenderse también a los monitores, asistentes de investigación clínica y, en su caso, a los servicios de farmacia hospitalaria donde se almacenará, dispensará y contabilizará la medicación del estudio.

En este sentido, dada la gran importancia que tiene para el nuevo desarrollo del estudio, se han debido elaborar manuales de formación tanto para investigadores como para monitores, así como una pequeña guía informativa para el paciente. La falta de información al respecto puede hacer fracasar el desarrollo de cualquier proyecto en buena práctica clínica y es fundamental que todas las partes involucradas estén adecuadamente formadas.

Así mismo, y durante el desarrollo del ensayo clínico, se realizarán auditorías a los investigadores sobre los ensayos clínicos que están llevando a cabo. El momento óptimo para su realización, el porcentaje de formularios de recogida de datos revisados así como las consecuencias y resultados las mismas, no son el objeto del presente artículo, por lo que tan sólo nos limitaremos a citarlas.

También se realizarán auditorías internas a las que serán sometidos los distintos miembros del propio departamento médico. En este contexto, se ha iniciado la realización de auditorías tanto internas como externas con, en general, buenos resultados y con una buena aceptación también por parte del investigador. Una vez asegurada la confidencialidad de los datos revisados, el grado de cooperación es siempre bueno. Los problemas más frecuentemente detectados son los derivados de la organización interna del archivo del investigador y de la dispensación y control de las muestras. La realidad es que la estructura de nuestro sistema sanitario y, en particular de nuestros hospitales, no colabora excesivamente en el desarrollo de estudios en buena práctica clínica.

Por último, y tras la finalización del ensayo clínico, toda la documentación deberá ser convenientemente archivada. La unidad de garantía de calidad será la responsable de mantener el archivo de la documentación actualizado y disponible para una auditoría en caso de que las autoridades sanitarias del país, o la FDA lo requieran. También aquí ha sido necesario establecer un sistema de archivo, tanto para el investigador como para el monitor que permita futuras inspecciones.

Factor humano

La introducción de una unidad de garantía de calidad en una organización en expansión supone cambios que no sólo afectan a la estructura física y al organigrama de la organización, sino que también afectan a las relaciones interpersonales de los distintos miembros de la misma.

El cambio que supone la introducción de la unidad de garantía de calidad conlleva, en cierta medida, un grado de redistribución de las competencias de cada uno de los miembros del departamento. La dependencia directa de la línea directiva de la organización a la que a su vez debe comunicar los resultados de las auditorías, puede hacer que aparezca cierto grado de oposición entre los distintos miembros de la organización, monitores investigadores o asistentes de investigación clínica. Dicha oposición será más o menos acusada en función de la orientación de la organización en la que se introduzca.

Es obvio que la investigación clínica requiere un buen trabajo en equipo para lo que una previa definición de las tareas asignadas a cada uno de sus miembros es fundamental. La aceptación de las auditorías internas o externas puede llegar a resultar extremadamente difícil en su primera etapa hasta que éstas lleguen a convertirse en una rutina para todos.

Si el objetivo es conseguir el compromiso de todos los miembros de la organización a todos los niveles con el proyecto de investigación, es necesaria una primera etapa en la que se introduzca la buena práctica clínica a todos los participantes en ensayos clínicos. Esta etapa formativa contribuirá a disminuir la confusión que pueda causar entre monitores e investigadores, la aparición del auditor y de la unidad de garantía de calidad en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Hay que volver a insistir aquí en lo fundamental que resulta la adecuada información y educación de las diversas partes participantes. Sólo

conociendo las razones por las que se debe trabajar en buena práctica clínica, las ventajas que puede suponer en el futuro, así como el papel de la unidad de garantía de calidad se pueden evitar susceptibilidades. En cualquier caso, es necesario que tanto monitores como investigadores sepan que no se trata de fiscalizar su trabajo diario sino de contribuir al correcto desarrollo de un proyecto de investigación clínica.

La connotación de control que de por sí conlleva la realización de auditorías, puede suavizarse si tal y como ya hemos afirmado se explica cómo debe conducirse un ensayo clínico siguiendo buena práctica clínica, actuando con cierta flexibilidad ante los problemas banales y empleando conductas restrictivas sólo ante situaciones realmente graves. La pretensión de que nuestros ensayos sean perfectos y el no dar un margen de error un poco más amplio en las primeras fases, puede conducir al desaliento tanto a investigadores como a monitores que pueden ver como su trabajo es rectificado repetidamente. El período de adaptación existe para todos, incluidos los miembros de las unidades de garantía de calidad. Su mayor o menor duración dependerá de la situación de partida de la investigación en nuestro país, por lo que las primeras experiencias resultan fundamentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community, julio, 1990.
2. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly Helsinki, Finland, junio, 1964. Última revisión en Hong Kong, septiembre, 1989.
3. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE, 22 de diciembre de 1990.
4. Mintzberg H. La estructuración de las organizaciones. Ariel Economía. Barcelona, Editorial Ariel, 1988.

DISCUSIÓN

F. GARCIA ALONSO: Aprovechando además que contamos con la presencia de un prestigioso jurista entre los asistentes quisiera hacer un par de preguntas muy concretas, que me han hecho representantes de otros países euro-

peos y nunca he sabido contestar por más que he investigado. Son preguntas clave para las buenas prácticas clínicas. Es decir, uno de los aspectos fundamentales de las buenas prácticas clínicas es asegurar la veracidad de los

datos comparando la hoja de recogida de datos con la historia clínica. Pero esto plantea un problema legal en muchos países. La pregunta crucial es la siguiente: ¿quién es el propietario de los datos?

Y la segunda pregunta, ligada a la primera es: ¿quién puede tener acceso a estas historias clínicas? ¿Tiene que ser obligadamente un médico? En algunos países se obliga a que sea un médico, en otros países puede ser cualquiera, y hay países en que no puede tener acceso nadie.

C. ESPINOSA: Legalmente, no sé como debería responderse a estas preguntas en España. En otros países, por ejemplo, en el caso de Japón, no está permitido hacer auditorías a los investigadores. Sólo pueden auditarse los archivos del promotor. En el caso de Suecia ninguna persona perteneciente al laboratorio farmacéutico está autorizada para revisar la historia clínica. ¿Cómo lo solucionan? Buscando una persona del hospital, en algún caso una enfermera, que sea la que ayude a contrastar los datos.

J. GIMÉNEZ HERNÁNDEZ: Creo que desde el punto de vista legal no hay una contestación inmediata o directa. Lo único que hay escrito que yo recuerde de memoria, es el artículo 61 de la Ley de Sanidad, que habla concretamente de la historia clínica que tiene que estar unificada en los centros sanitarios, en el área de salud, y menciona que los datos estarán a disposición de los interesados, del médico que trata al enfermo, y habla también de investigación, pero solamente en términos muy genéricos, por lo que no es fácil deducir con certeza quién es el propietario de los datos o de la historia clínica. A título exclusivamente de opinión personal yo entiendo que en efecto, la materialidad de la historia clínica es propiedad del establecimiento en que se realiza. Me refiero al hecho de que permanezca allí. Al mismo tiempo es propiedad del propio interesado, en cuanto a que tiene derecho a la confidencialidad de la información. Así mismo creo recordar que las historias clínicas pueden ser inspeccionadas por las autoridades sanitarias. En cuanto a su uso para fines de investigación interpreto que esto sólo podrá hacerse cuando no exista oposición por parte del interesado. Poner una persona intermedia es una interpretación personal mía, claro, creo que no alteraría para nada la situación. Lo que ocurre es que no es raro tampoco que en estos casos límites o marginales, es muy frecuente que existan auténticas contradiccio-

nes en principios o intereses legítimos igualmente defendibles, como son el derecho a la intimidad y a la confidencialidad de los datos que es prevalente y está amparado por los títulos iniciales de la Constitución, y la obligación de garantizar que existe investigación.

Creo que todas las garantías que tiene que haber en materia de ensayos clínicos y en investigación biomédica son muy importantes, pero la interpretación de estas garantías nunca puede ser tan rígida que impida absolutamente la realización de ensayos clínicos.

F. LOBO: Quisiera comunicar una idea que me ha venido a la cabeza durante esta sesión, en relación con otras experiencias que he tenido recientemente en mi actividad profesional.

Es una preocupación por el lenguaje. Aquí se ha puesto de relieve lo difícil que es comunicar a los pacientes exactamente cuáles son las consecuencias y las características de la realización de un ensayo clínico y de su participación en los mismos. Creo que aquí, como en otros campos, podemos estarnos enfrentando a un problema de lenguaje. Muchas veces, traducimos de otros idiomas no sólo palabras sino incluso estructuras lingüísticas completas a un falso castellano, o un falso catalán. La gente no entiende a veces lo que decimos, porque es una jerga tomada de otra lengua, mal traducida, y entonces estamos elevando una barrera adicional a las dificultades que ya existen. Si al parecer en España nos gastamos 4.000 millones de pesetas al año en ensayos clínicos, quizá sería razonable invertir una pequeña cantidad para que en algún centro público o privado, un filólogo examinara el lenguaje que estamos empleando. Por ejemplo, aquí hemos empleado la expresión: «buenas prácticas clínicas». Creo que ésta es una expresión que deberíamos marginar totalmente de nuestro lenguaje habitual. Prácticas no es una traducción correcta del inglés «practices» y además en castellano, los adjetivos van siempre después de los sustantivos. Yo propondría que habláramos de métodos válidos de investigación clínica, o de métodos correctos de investigación clínica.

No deberíamos elevar más barreras de las estrictamente necesarias. Por cierto, quiero felicitar al grupo de trabajo que elaboró el glosario de términos de ensayos clínicos que aparece en la monografía número 11 de la Fundación Dr. Esteve. Creo que es una iniciativa muy loable y un primer paso importante.