UNIVERSIDAD CENTRAL "MARTA ABREU" DE LAS VILLAS

FACULTAD DE QUÍMICA- FARMACIA

DEPARTAMENTO DE LICENCIATURA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

Trabajo de Diploma

Elaboración de indicadores e instrumentos para evaluar la conducción de Ensayos Clínicos oncológicos en la Atención Primaria de Salud.

Autor: Mailyn Suárez Piedra

Tutor: MSc Geidy Lorenzo Monteagudo

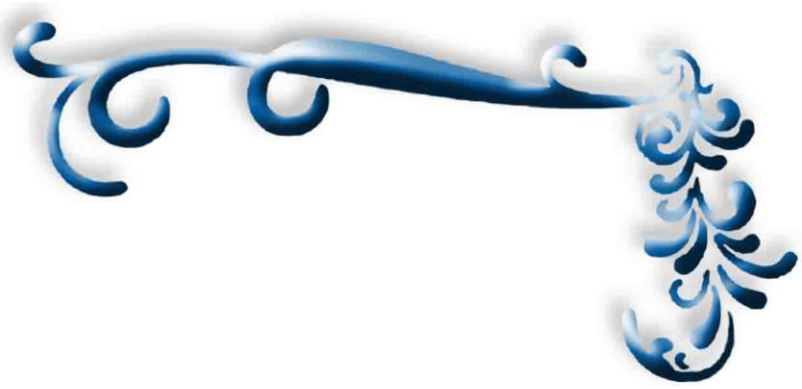
CURSO

2015-2016

Pensamiento

"Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad"

Albert Einstein



Dedicatoria

A mis padres Leonel y Marilyn por ser mis guías y mi inspiración para emprender esta larga travesía, por sus noches de desvelo, sus risas, sus llantos, gracias por darme la vida.

Agradecimientos

A mi tutora Geidy, por tenerme mucha paciencia en el desarrollo del trabajo, por dedicarme tiempo y guiarme con dedicación por los caminos de la ciencia.

A mi hermano, ese joven travieso que me adora, tenerlo a mi lado me da la fuerza necesaria para lograrlo todo.

A mi abuela Zoraida, por su apoyo incondicional y su cariño.

A mi tío Gilberto por estar presente cuando lo necesito y ser una excelente persona en vida.

A mi novio, compañero de aula y amigo por respaldarme en esta etapa y brindarme su amor y cariño sin medida.

A mi hermanita del alma, Lisandra, por su paciencia, comprensión, apoyo incondicional y compañía.

A mis segundas madres Zenaida y Maité por brindarme su ternura, amor y simpatía en los momentos que más lo necesito.

A todos mis compañeros de aula por compartir estos 5 años de estudio conmigo. Nunca les voy a olvidar.

A los profesores de la carrera por brindarme sus conocimientos, apoyarme y tener confianza en mí.

A Lenier por tenerme mucha paciencia y ayudarme con los detalles finales de la tesis.

A todos los que de una forma u otra han contribuido con la investigación y con mi formación como estudiante universitario.

¡A todos, muchas gracias!

Resumen

Resumen

La Atención Primaria de Salud constituye un nuevo escenario para la conducción de Ensayos Clínicos oncológicos en Cuba. Resulta necesario contar con indicadores e instrumentos validados que permitan evaluar las condiciones de estas instituciones, así como la adecuada implementación de los procesos y los resultados que se obtengan al ejecutar estudios clínicos en este nuevo contexto. Esto garantizará el cumplimiento de los requerimientos internacionales establecidos para estas investigaciones. Por ello, este trabajo persigue como **Objetivo:** Desarrollar indicadores e instrumentos para la evaluación de Ensayos Clínicos oncológicos en la Atención Primaria de Salud en Cuba. **Materiales y métodos:** El estudio estuvo dividido en tres etapas. Una primera, dirigida a la búsqueda de evidencia científica, en la cual se realizó una revisión bibliográfica en idioma español e inglés en las bases de datos PubMed/Medline, SciELO y Google, utilizando las palabras claves: ensayos clínicos, validación indicadores e indicadores de calidad hasta marzo del 2016. En la segunda etapa se realizó la elaboración de los indicadores y sus respectivos instrumentos para la recogida de la información. La tercera etapa comprendió el proceso de validación de los indicadores y los instrumentos de los indicadores de estructura, mediante el consenso de expertos empleando la metodología Delphi y el ensayo piloto. **Resultados:** Se identificaron como áreas relevantes para evaluar la conducción de los Ensayos Clínicos oncológicos en la Atención Primaria de Salud: el Comité de Ética para Investigación, el Investigador, la Institución y el Promotor. El proceso de validación dio lugar a un listado de 30 indicadores, representados por 12 indicadores de estructura, 11 de proceso y 7 de resultados, los cuales son representativos de estas áreas. Adicionalmente se elaboraron y validaron los instrumentos para la recogida de información de los indicadores de estructura. **Conclusiones:** Las metodologías empleadas permitieron la elaboración y validación de indicadores para evaluar la conducción de Ensayos Clínicos oncológicos en la Atención Primaria de Salud, en correspondencia con las características del Sistema Sanitario Cubano.

Abstract

Primary Health Care is a new scenario for conducting oncology clinical trials Cuba. It is necessary to assess the conditions of the institutions of this system, to carry out research in line with international requirements of these studies. It is therefore important to have indicators and validated instruments for evaluating these conditions. This work aims to: Develop indicators and tools for evaluation of oncology Clinical Trials in Primary Health Care in Cuba. Materials and Methods: The study was divided into three stages. The first, aimed at finding scientific evidence, in which a literature review in Spanish and English in PubMed / Medline, SciELO and Google data was performed using the key words: clinical trials, indicators validation and indicators quality until March 2016. In the second stage the development of indicators and their instruments for the collection of information was performed. The third phase involved the validation process indicators and instruments indicators structure by expert consensus using the Delphi methodology and pilot testing. Results: We identified as relevant areas to assess the conduct of oncology Clinical Trials in Primary Health Care: the Ethics Committee for Research, Researcher, the institution and the promoter. The validation process resulted in a list of indicators 30, indicators represented by structure 12, 11 and 7 of process results, which are representative of these areas. Additionally they were developed and validated instruments for collecting information structure indicators. Conclusions: The methodologies used allowed the development and validation of indicators to assess the conduct of oncology EC on the APS, corresponding to the characteristics of the Cuban Health System.

Índice

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN: I

CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 1

1.1 Ensayos Clínicos 1

1.1.1 Concepto de Ensayo Clínico 1

1.1.2 Origen histórico de los Ensayos Clínicos. 1

1.1.3 Características de los Ensayos Clínicos 4

1.1.4 Ensayos Clínicos en Oncología 7

1.1.5 Ensayos Clínicos en la Atención Primaria de Salud. Estado actual a nivel internacional y en Cuba. 9

1.2 Buenas Prácticas Clínicas 14

1.2.1 Concepto 14

1.2.2 Guías internacionales y cubanas de Buenas Prácticas Clínicas. 14

1.2.3 Importancia del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en la conducción de Ensayos Clínicos. 16

1.3 Indicadores 17

1.3.1 Concepto 17

1.3.2 Principales características 20

1.3.3 Indicadores compuestos. 20

1.3.4 Los instrumentos de medición. Concepto. 20

1.3.5 Requisitos de un instrumento de medición. 21

1.3.6 Procedimiento para la elaboración de un instrumento de medición. 21

1.3.7 Validación de indicadores e instrumentos de medición. 23

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS 26

2.1 Búsqueda de la evidencia científica y selección de aspectos relevantes de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas relacionadas con la conducción de Ensayos Clínicos 26

2.2 Elaboración de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de medición para los indicadores de estructura. 27

2.3 Validación de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de recogida de información para los indicadores de estructura.... 28

2.3.1 Desarrollo del método Delphi..... 28

2.3.1.1 Selección de los expertos. 28

2.3.1.2 Elaboración del cuestionario. 29

2.3.1.3 Aplicación de los cuestionarios 30

2.3.1.4 Análisis de los resultados. 30

2.3.1.5. Selección final de los indicadores de estructura, proceso y resultados por el Comité de elaboración. 31

2.4 Ensayo piloto para validar los estándares comparativos de los instrumentos elaborados para los indicadores de estructura. 31

2.5 Consideraciones éticas. 32

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 33

3.1 Etapa 1: Búsqueda de la evidencia científica y selección de aspectos relevantes de las guías de Buenas Prácticas Clínicas relacionadas con la conducción de Ensayos Clínicos..... 33

3.2 Etapa 2: Elaboración de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de medición para los indicadores de estructura. 34

3.3 Etapa 3: Validación de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de recogida de información para los indicadores de estructura.... 39

3.3.1 Desarrollo del método Delphi. 39

3.3.1.1 Selección de los expertos. 40

3.3.1.2 Aplicación de los cuestionarios 41

3.3.1.3 Análisis de los resultados. 42

3.3.1.4 Selección final de los indicadores de estructura, proceso y resultados por el Comité de elaboración. 46

3.4 Ensayo piloto para validar los estándares comparativos de los instrumentos elaborados para los indicadores de estructura. 49

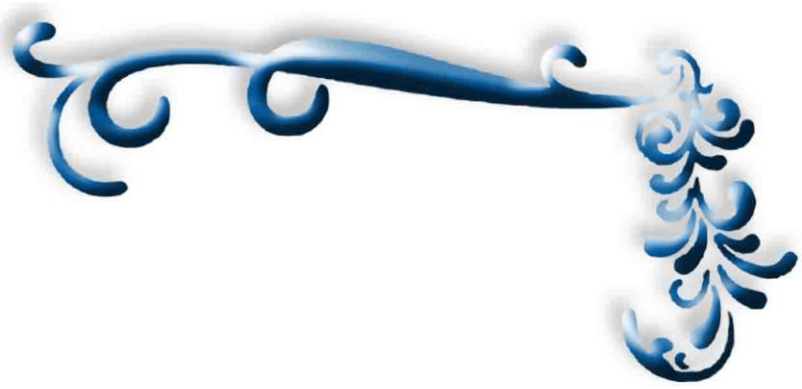
3.5 Consideraciones finales 51

CONCLUSIONES 52

RECOMENDACIONES 53

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 54

ANEXOS 59



Introducción

INTRODUCCIÓN:

Desde épocas remotas, ha constituido una preocupación del hombre, dar solución a los males de salud que le rodean, esto ha generado que el proceso de creación de los medicamentos forme parte importante de su actividad creadora y alcance en la actualidad un desarrollo vertiginoso. Este proceso, extenso y complejo, cuenta en una de sus fases con la investigación en seres humanos, etapa previa a la introducción de nuevos productos farmacéuticos de probada eficacia y seguridad en el mercado. Esta investigación es estrictamente exigida por parte de las autoridades sanitarias de cada país y se conoce como Ensayos Clínicos (EC). La misma se desarrolla bajo requisitos rigurosos que aseguraran la calidad y credibilidad de los resultados obtenidos, marcando un hito que ha trascendido el plano académico para dictar pautas en el ámbito regulatorio, con el máximo afán de proteger la salud de la población.(1, 2)

En la actualidad, uno de los mayores retos que enfrenta la Industria Médico Farmacéutica y Biotecnológica una vez transcurrida la etapa de investigación preclínica, es justamente la etapa de evaluación clínica.(3, 4) En Cuba, antes de la década de los noventa se comenzó a utilizar el ensayo clínico como herramienta de investigación clínica, pero no es hasta la creación del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) en diciembre de 1991, que comienza su verdadero desarrollo,(5) debido a la imperante necesidad de crear estructuras que garantizaran la evaluación clínica de productos para su introducción a la práctica médica y posterior comercialización. El CENCEC concebido como unidad de ciencia y técnica, con carácter nacional y de forma inmediata como parte de una red de coordinación que abarca todo el país, fue creado por la Resolución Ministerial 10 del año 1992.(6) Su propósito es diseñar y organizar la ejecución de los ensayos clínicos que evalúan los diferentes productos para el registro y la comercialización de medicamentos, reactivos, productos biológicos, instrumental, equipos y procedimientos terapéuticos.(7) Un objetivo importante, a partir de su creación, fue conformar una red de ensayos multicéntricos que contara con un conjunto de instituciones en las diferentes especialidades donde se ejecutaran los estudios, todo lo cual fue posible por disponer de un sistema de salud único y contar con la infraestructura y preparación científica adecuada del personal de la salud en todas las provincias.(8, 9) El CENCEC, con más de 20 años de

experiencia en el diseño y conducción de investigaciones, ha realizado más de 130 ensayos clínicos en la atención secundaria y terciaria de salud y no fue hasta el 2009 que comenzó a incursionar en ensayos clínicos en la Atención Primaria de Salud (APS).(10)

La Atención Primaria de Salud ha ganado una importancia cada vez mayor en el esquema asistencial del Sistema Nacional de Salud (SNS) de Cuba, es por ello que resulta relevante la investigación clínica que se realice en este nivel de atención. Los EC en oncología no se eximen de esta situación, tomando en consideración el papel que juega hoy la APS en el seguimiento del paciente con cáncer en la comunidad.(11)

El EC puede convertirse en un procedimiento fundamental de generación e incorporación de conocimiento propio en la APS, para aumentar la efectividad, oportunidad y adecuación de las intervenciones sanitarias propias de este contexto. Tal es el caso de los nuevos productos biotecnológicos cubanos para el tratamiento del cáncer, cuya probada eficacia y seguridad los convierten en buenos candidatos para ser utilizados en este ámbito. De esta forma, los estudios clínicos desarrollados en la APS permitirán la elección de variables principales y pertinentes en este escenario, la identificación y selección de principios activos deseables en el mismo, así como el desarrollo de la farmacología clínica en el ámbito ambulatorio.(3) Por ello investigar en APS es investigar en ciencias de la salud, es investigar de forma integrada con el sistema sanitario intentando responder preguntas realmente relevantes para éste.(12, 13)

La realización de EC oncológicos en la APS trae consigo numerosas ventajas, como por ejemplo el elevado número de pacientes que se pueden reclutar porque este nivel constituye el primer punto de contacto que los servicios sanitarios proporcionan a la población, siendo detectada la enfermedad en sus estadíos más precoces, el proceso resulta mucho más rápido y eficiente, se logra el trabajo en equipos multidisciplinarios que incluyen la atención psicológica y social de los pacientes, lográndose además motivar a los médicos de la APS a insertarse en la actividad investigativa.(10)

Para lograr conducir ensayos clínicos exitosos en este escenario, resulta indispensable realizar un diagnóstico de las condiciones estructurales con que

cuenta este sistema para enfrentar los requerimientos de estos rigurosos estudios y a partir de éste, definir la estrategia para lograr procesos coherentes y efectivos. De igual forma, se requieren de indicadores que permitan dar seguimiento a la ejecución de dichos procesos y a los resultados que se logren con estas intervenciones terapéuticas. Para ello resulta necesaria la elaboración de indicadores de estructura, proceso y resultados adecuadamente validados que permitan realizar esta valoración.(10, 14) Por esta razón es necesario plantearse el siguiente problema científico:

Problema científico: No existen indicadores de estructura, proceso y resultados, ni instrumentos que permitan evaluar la conducción de Ensayos Clínicos oncológicos en la Atención Primaria de Salud.

Para dar solución al problema científico descrito anteriormente se plantea la hipótesis siguiente:

Hipótesis: Si se ejecuta la elaboración y validación de indicadores y sus respectivos instrumentos de medición para la adecuada evaluación de Ensayos Clínicos, entonces se podrá caracterizar la situación de la Atención Primaria de Salud para la conducción de estas investigaciones.

Objetivo general: Desarrollar indicadores e instrumentos para la evaluación de ensayos clínicos oncológicos en la APS en Cuba.

Objetivos específicos:

1. Identificar las áreas relevantes de la conducción de ensayos clínicos oncológicos, entendidos como criterios básicos de calidad para el desarrollo de estas investigaciones.
2. Elaborar Indicadores de estructura, proceso y resultados para la evaluación de ensayos clínicos oncológicos en la APS en Cuba.
3. Elaborar los instrumentos de medición de los indicadores de estructura para la evaluación de ensayos clínicos oncológicos en la APS en Cuba.
4. Validar los indicadores y los instrumentos de estructura para la evaluación de ensayos clínicos oncológicos en la APS en Cuba.

Capítulo I

CAPÍTULO I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1 Ensayos Clínicos

1.1.1 Concepto de Ensayo Clínico

En Cuba se define según las ICH y la Reg. 165/2000 el Ensayo Clínico (EC) como toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.(15)

El ensayo clínico, a pesar de sus limitaciones, inherentes a toda vía de investigación, es la metodología que presenta actualmente la mayor efectividad y consenso sobre su solidez, para demostrar científicamente y con menos posibilidades de sesgo la eficacia y seguridad de una droga, equipo o técnica que pretende utilizarse en la práctica clínica. Es el pilar metodológico más importante sobre el que se sustenta la investigación clínica moderna.(16, 17)

1.1.2 Origen histórico de los Ensayos Clínicos.

La historia del ensayo clínico abarca una amplia variedad de desafíos científicos, éticos y reglamentarios desde el primer ensayo grabado de las leguminosas en los tiempos bíblicos hasta el primer ensayo aleatorizado controlado de la estreptomicina en 1947. El primer ensayo clínico que se acepta como tal es el que se realizó en 1947 por parte del British Medical Council para probar la eficacia de la estreptomicina en pacientes tuberculosos del Reino Unido. Este ensayo era aleatorizado (mediante un método que hoy consideraríamos válido) y parcialmente ciego.

Pero llegar hasta aquí no fue fácil. La historia de los ensayos clínicos, comienza aproximadamente en el siglo XVIII, cuando Lind, un cirujano de la marina inglesa, probó diferentes remedios frente al escorbuto en 12 pacientes, separándolos en parejas y administrando a cada una de ellas una terapia distinta. Por supuesto, sólo se curaron los que recibieron cítricos, pero entonces no se sabía ni el origen ni la cura de la enfermedad, y el experimento de Lind tenía de interesante precisamente eso, la planificación de un procedimiento experimental para probar diversas curas que estaban de moda en la época y demostrar cuál era la eficaz.

Posteriormente, en el siglo XIX, Louis propuso un método numérico para cuantificar los resultados de la experimentación. Llamó la atención de los investigadores, diciéndoles que sólo si medían mediante números los resultados de lo que hacían podrían llegar a conclusiones. Su método fue popular y lo utilizaron investigadores como Lister. Éste último demostró, gracias a él, la importancia de la utilización de antisépticos en la cirugía. Otra idea de Louis, ya esbozada por Lind, fue, además, que sólo se podían comparar entre sí pacientes o grupos de pacientes que fueran similares en todo menos en la intervención. Sin embargo, quedaría para Bradford-Hill, más de cien años después, el encontrar un método que realmente hiciera comparable los grupos.

Fisher, el padre de la estadística, fue el primero en realizar un experimento aleatorizado, aunque no precisamente en medicina, sino en agricultura, su campo de trabajo. Amberson aplicó por primera vez la aleatorización en 24 pacientes afectos de tuberculosis. Para aleatorizarlos, lanzó cada vez una moneda al aire. Pero fueron los experimentos del British Medical Council, dirigidos por Bradford-Hill, los que iniciaron la era moderna de los ensayos clínicos con grandes muestras de pacientes y ensayos cuidadosamente planificados con antituberculosos, antihistamínicos, cortisona y aspirina en el tratamiento de la artritis y anticoagulantes en la enfermedad cerebrovascular.

En América, los primeros ensayos clínicos se inician poco después, en 1951 y posteriormente se generalizan en Canadá y Europa.

A partir de los cincuenta hay comparativamente muchos menos cambios metodológicos en el diseño de los ensayos pero hay importantes cambios regulatorios y éticos. El caso de la talidomida, en los años sesenta, supuso un punto de inflexión a la hora de autorizar un nuevo fármaco. Hasta entonces, las agencias reguladoras otorgaban la autorización de comercialización con dosieres mínimos sobre eficacia y apenas se incluía la seguridad. Desde luego, no eran necesarios estudios de toxicidad en animales sobre embarazo, elemento que tal vez habría prevenido el desastre. El poder teratógeno de la talidomida cambia todo eso. A partir de entonces, los dossiers que deben presentarse en las agencias se hacen progresivamente más complejos y amplios y, poco a poco, la realización de ensayos clínicos aleatorizados para demostrar la eficacia deviene una norma básica, sin la cual los nuevos medicamentos no pueden ser aprobados.

Paralelamente a la dimensión metodológica y reguladora, se desarrolló la ética de la investigación. El primer consentimiento informado por escrito del que se tiene constancia es de 1900, durante la epidemia de la fiebre amarilla en Cuba, y lo realizó Walter Reed, un coronel del ejército americano.

La primera mitad del siglo XX, hasta desembocar en los campos de concentración nazi, está plagada de experimentos que hoy consideraríamos inhumanos. El código de Núremberg estableció la necesidad de que se informara al paciente y se le pidiera consentimiento, pero éste tardaría en generalizarse. La primera declaración de Helsinki se hizo en 1964, pero aún entonces, y a pesar de la importancia que se daba al consentimiento informado, éste estaba ausente en muchas ocasiones, o viciado, por ello Beecher recoge numerosos casos de experimentos poco éticos durante los años sesenta.

En la década de los setenta, el salto a la prensa del caso Tuskegee, una investigación que duró décadas y en la cual centenares de pacientes de sífilis permanecieron sin tratar después de la aparición de la penicilina, provocó cambios fundamentales, como el nacimiento de los comités éticos de investigación y la publicación del informe Belmont, cuya definición de principios, respeto a las personas, beneficencia y justicia, es hoy un pilar fundamental de la evaluación ética de protocolos. Carol Levine, un importante abogado americano experto en salud, dijo, con razón, que la ética de la investigación clínica nació en el escándalo y creció en el proteccionismo.

La década de los ochenta supone el inicio de los ensayos clínicos en España, gracias a la aparición de las primeras leyes que los regulan y el despegue en la investigación es aún mayor en 1993. Al mismo tiempo, se generalizan en Europa y los países desarrollados las legislaciones que regulan los ensayos clínicos y la declaración de Helsinki se modifican para adaptarse a los cambios. Vertiginosamente, muchos más organismos intervienen, por ejemplo la OMS, para dictar directrices éticas en los estudios internacionales, especialmente, en países en vías de desarrollo.

En la década de los ochenta y noventa, el progresivo desarrollo de la informática permite la rápida acumulación de datos a partir de centenares de pacientes a lo largo de todo el mundo. Peto, Yusuf, Sleight, y Collins inician la era de los grandes ensayos clínicos multicéntricos, con el primer estudio internacional sobre supervivencia tras el infarto en1986 en el que comprobaron que sólo aleatorizando

diez mil pacientes podían comprenderse por completo los beneficios y riesgos de los betabloqueantes.

En la década actual, las tecnologías basadas en la arquitectura cliente – servidor están en continuo desarrollo, hoy día a través de cuaderno de recogida de datos electrónicos, los datos de los pacientes de los ensayos clínicos son recogidos, enviados y analizados rápidamente. Se transmite con tan solo un clic la información clínica, biológica y de imagen de forma masiva y rápida, que puede así ser estudiada y analizada por varias personas a la vez, en un tiempo record.(18-21)

1.1.3 Características de los Ensayos Clínicos

El ensayo clínico es un tipo de investigación eminentemente experimental, con ello se está expresando que la realidad es objeto de manipulación por parte del investigador. Esta manipulación conlleva una maniobra experimental que, en el caso de los EC, está dada fundamentalmente por la medida terapéutica cuyo efecto se quiere evaluar.

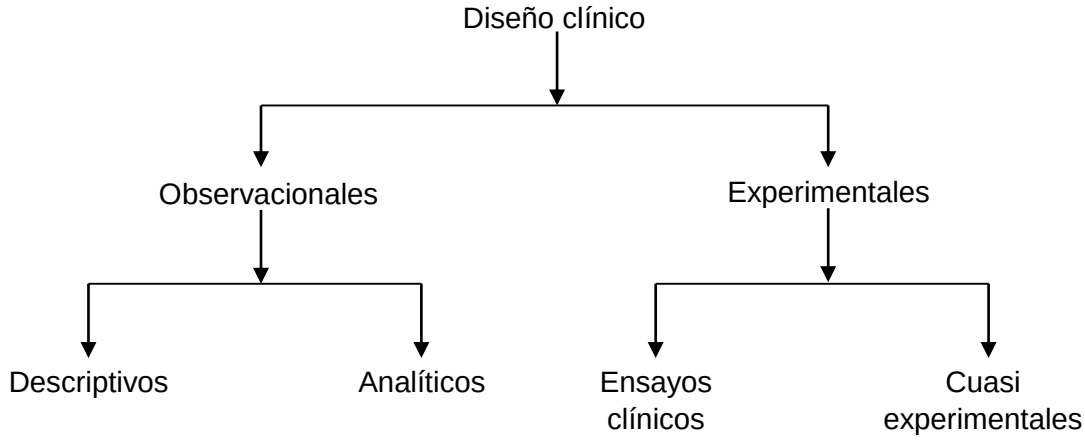


Figura 1. Esquema de clasificación de investigaciones clínicas con enfoque epidemiológico (Fuente: Díaz PA., 1999).

Los EC se caracterizan fundamentalmente por el rigor con que deben diseñarse. Son tres los aspectos claves del diseño de un buen ensayo que, por su importancia, se les conoce como las "reglas de oro" de un EC.

- Asignación aleatoria.
- Comparación concurrente.
- Evaluación objetiva y enmascaramiento.(22, 23)

Asignación aleatoria

El Ensayo Clínico básico es aquel que se diseña con el propósito claro de evaluar la eficacia de una medida terapéutica concreta e implica la existencia de un grupo de control. De ahí que, el nombre que se le da al Ensayo Clínico sea Aleatorizado y Controlado.

La determinación de qué sujeto debe recibir cada tratamiento (básicamente entre dos: el estudio y el control) obviamente no debe dejarse a la espontaneidad, al gusto del investigador o del paciente, sino a alguien que no tiene nada que ver con el Ensayo. Esta decisión, determinada por el azar, evita que intereses ajenos al ensayo mismo (del médico o del paciente) influyan en la decisión y por tanto en la composición de los grupos que van a ser comparados.

Son innumerables los factores que determinan el curso individual de las enfermedades de modo que, si la composición de los grupos es desigual con respecto a alguno de esos factores la conclusión que se obtenga, sobre la contribución de la medida terapéutica evaluada a la respuesta, puede ser errónea, sesgada. Por ello la asignación aleatoria tiene como objetivo impedir el desbalance de los grupos comparados, constituyendo además una característica distintiva, y casi exclusiva de los Ensayos Clínicos, una de las que le confiere el mayor valor como paradigma de la investigación experimental con seres humanos.(18, 22, 24)

Comparación concurrente

En estos estudios es necesario la comparabilidad de los grupos de forma tal que las diferencias que se observen en las respuestas sean atribuibles al tratamiento y no exista confusión entre el efecto que se desea medir: el del tratamiento, y el efecto de otra variable o factor, que también pueda influir sobre la respuesta, y no es objeto de estudio.

La profilaxis más razonable para este tipo de sesgo es la llamada observación concurrente, es decir, la realización simultánea del ensayo en los dos grupos de modo que ambos grupos estén siendo tratados y evaluados en el mismo período de tiempo. Esto, si bien no garantiza que todos los pacientes sean tratados igualmente por lo menos contribuye a que los grupos sean similares también con respecto a esta fuente de variabilidad. La comparación concurrente y la asignación

aleatoria son los procedimientos que permiten lograr la comparabilidad entre los grupos.(18, 22)

Evaluación objetiva y enmascaramiento

La historia de los ensayos clínicos está ligada al "entusiasmo investigativo". Lo antes formulado nos conduce a entender el entusiasmo que puede generar en los investigadores la realización de un ensayo que puede conducir a un cambio terapéutico, y por tanto pronóstico, en una enfermedad. Este entusiasmo puede, sin dudas, trasmitirse a los pacientes objeto de estudio.

También resulta conocida la tendencia humana a observar lo que quiere observar o a sentir lo que quiere sentir. Si bien las diferencias (entre lo que se siente y lo que realmente está ocurriendo en el organismo) pueden ser desde muy sutiles hasta muy evidentes, nadie niega que con frecuencia existen. La tercera premisa de un buen ensayo clínico: la observación objetiva, surge como necesidad de liberar la evaluación de la respuesta de todo elemento subjetivo, algo que distorsiona la realidad.

Lo primero que se considera es la posible tendencia de los pacientes evaluados a dar respuestas acordes con lo que ellos esperan (o con lo que de ellos se espera) y no con lo que realmente está sucediéndoles. El hecho se atribuye a que el paciente tratado con el "nuevo procedimiento" puede sentirse más inclinado a mejorar que el que está siendo tratado como siempre.

Actualmente no se conoce hasta dónde puede llegar el efecto de la esfera psíquica sobre la esfera somática por muy objetivas que sean las evaluaciones, es por esta razón que se decide enmascarar los tratamientos, es decir, enmascarar las diferencias externas entre el tratamiento en estudio y el control y evitar que el paciente conozca en qué grupo está siendo atendido: lo que se conoce como estudio a ciegas.

Las técnicas de enmascaramiento se han desarrollado mucho en los últimos años. El hecho de que buena parte de los nuevos procedimientos terapéuticos incluya medicamentos ha conducido a que se fabriquen medicamentos placebo que son sustancias elaboradas con las mismas características organolépticas que los verdaderos medicamentos pero que solo contienen sustancias presumiblemente

inocuas. La mayoría de los ensayos que se conducen a ciegas hacen uso de placebos.(18, 24)

1.1.4 Ensayos Clínicos en Oncología

Hoy día el cáncer constituye un serio problema de salud y una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2012 se le atribuyeron 8,2 millones de muertes y se prevé un aumento a 22 millones, en las próximas dos décadas.(25) La creciente incidencia de esta enfermedad afecta de manera particular a países de bajos y medianos ingresos, donde la letalidad de las neoplasias malignas es mucho mayor a la registrada en las naciones ricas.(26, 27)

En Cuba, los tumores malignos constituyen la primera causa de muerte, con 22 868 defunciones por esta causa. La tendencia de la incidencia es creciente para ambos sexos y las localizaciones que muestran las mayores tasas de mortalidad son: próstata, pulmón, mama de la mujer, intestino y útero.(25, 28) Esta situación presupone un importante reto para el sistema de salud, pues tiene que enfrentar el incremento del número de personas con cáncer cuya supervivencia en varios tipos de neoplasias muestra una tendencia a aumentar, incluso entre los pacientes con la dolencia diseminada.(26, 27)

Según la OMS, Cuba exhibe un promisorio desarrollo en la obtención de productos biotecnológicos para el tratamiento del cáncer. El Centro de Inmunología Molecular (CIM), es una de las instituciones pertenecientes al Polo Científico de La Habana, dedicado a la producción de anticuerpos monoclonales y otras proteínas recombinantes para el diagnóstico y tratamiento de esta dolencia, esta institución actualmente investiga una amplia gama de productos en diferentes fases de investigación de ensayos clínicos.(29)

En la disciplina de Oncología desde fines del siglo pasado se han sucedido grandes adelantos científicos, gran parte de la Investigación en Oncología Médica se realiza a través de Ensayos Clínicos cuyos resultados son decisivos para desarrollar nuevas fórmulas de lucha contra el cáncer y brindan elementos que facilitan la toma de decisiones clínicas basadas en la mejor evidencia disponible, a la vez que pueden generar sugerencias relacionadas con la factibilidad de desarrollar intervenciones a nivel poblacional.(30)

El ensayo clínico es un experimento en el que los sujetos de la experimentación son los seres humanos. Por ello, se realiza en condiciones de cuidadoso control ético y científico, tutelado por agencias gubernamentales y comités éticos de investigación clínica y de acuerdo con normas de buena práctica en continua revisión. En este sentido el EC en oncología no difiere conceptualmente de los ensayos clínicos realizados en otras áreas de la medicina.

El estado actual del tratamiento del cáncer es susceptible de mejoras importantes, incluso en aquellos tumores en los que los resultados terapéuticos son mejores. Por tanto, la actividad de investigación clínica es parte integral en el manejo diario de los pacientes con enfermedades tumorales. Por otra parte, la investigación en el cáncer se dirige no sólo a mejorar la supervivencia, sino las condiciones de vida de los pacientes afectados. Una característica particular de los tratamientos oncológicos ha sido y es su toxicidad; por ello, la medición de la calidad de vida es un elemento esencial en la valoración de las nuevas modalidades terapéuticas. (31) Esta dolencia constituye una importante dificultad y un desafío para el personal médico dedicado al diagnóstico, tratamiento y al seguimiento de estos enfermos la investigación constante de soluciones y alternativas para el tratamiento de esta enfermedad. (32)

En el tratamiento contra el cáncer, la aparición de la quimioterapia fue uno de los avances médicos más importantes de la segunda mitad del siglo XX. En algunos tipos de la enfermedad, la quimioterapia es altamente efectiva aumentando la esperanza de vida e incluso en algunas circunstancias llegando a producir la cura de la enfermedad. Sin embargo, la quimioterapia actúa a nivel de mecanismos celulares que afectan la replicación celular e interfiere en los mecanismos de duplicación del ADN, procesos que son comunes tanto en las células "enfermas" como en las normales, por lo que actúa indiscriminadamente produciendo numerosos efectos tóxicos sobre los órganos sanos.(33) En la actualidad los médicos la complementan con una nueva generación de terapias, que son personalizadas, dado que reconocen y actúan sobre las células cancerosas, y tienen menos efectos secundarios, centrados fundamentalmente en las terapias dirigidas y en la inmunoterapia.(34, 35)

Las terapias dirigidas interfieren en el crecimiento y la división de células cancerosas de diferentes maneras y en distintos puntos de la etapa de desarrollo, crecimiento y diseminación del cáncer. De esta forma, pueden ayudar a detener su crecimiento y división a través de un bloqueo en las señales que “avisan” a las células cancerosas que crezcan y se dividan descontroladamente**.** Esta terapia es personalizada**,** mediante un análisis se detecta cuál es el sitio, la vía o la señal por la cual el tumor está creciendo, y la terapia dirigida permite ir directamente a cortar esa vía.(36, 37)

El desarrollo del cáncer se asocia a un fallo del sistema inmunológico, incapaz de detectar y destruir las células tumorales. Hasta ahora no se había logrado que el sistema inmunológico actuara de forma activa contra el tumor, pero mediante el empleo de la inmunoterapia, que a diferencia de los demás tratamientos disponibles no se dirige a destruir las células del tumor sino que su acción es estimular el sistema inmunitario del enfermo para que sea el propio sistema inmunitario el que ataque y destruya el tumor, se ha logrado que sea el propio organismo el que actúe contra el cáncer.(38)

1.1.5 Ensayos Clínicos en la Atención Primaria de Salud. Estado actual a nivel internacional y en Cuba.

La Atención Primaria de Salud es una estrategia definida en la conferencia de Alma Ata en 1978, donde se estableció un avance para superar los modelos biomédicos, centrados en la enfermedad que privilegian servicios curativos, caros, basados en establecimientos de segundo y tercer nivel, por modelos basados en la promoción de salud y preventivos de la enfermedad a costos razonables para la población. La APS fue definida como: “la asistencia sanitaria esencial, basada en métodos y tecnologías prácticos científicamente fundados y socialmente aceptables, puesta al alcance de todos los individuos de la comunidad, mediante su plena participación y a un costo que la comunidad y el país puedan soportar en todas y cada una de las etapas de su desarrollo, con espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación”.(39)

Las características de estos servicios, la gama de sus actividades, sus logros y las barreras para acceder a ellos varían de un país a otro de acuerdo con el sistema de servicios de salud establecido y el contexto socioeconómico, cultural y político imperante.(40)

El paciente oncológico necesita de una asistencia integral tanto por parte del equipo especializado como de la atención primaria, por lo que el contacto entre los distintos niveles asistenciales es clave para que esa atención sea óptima.(31)

En los últimos años, gracias a la epidemiología clínica y a la medicina basada en la evidencia, han proliferado los aportes sobre el papel de la metodología científica en medicina, sobre el valor de los distintos tipos de estudios clínicos y sobre las dificultades para difundir el conocimiento médico fundamentado. El hecho de que la mayoría de los ensayos clínicos con más posibilidades de atribuir causalidad procedan del ámbito hospitalario establece serias limitaciones para trasladar sus conclusiones a la realidad de la práctica cotidiana en atención primaria, por ello resulta importante que desde la práctica clínica, donde surgen los interrogantes, se plantee la búsqueda de las mejores respuestas para aplicar a los pacientes.(41) Con frecuencia se aplican los resultados de las investigaciones realizada en otros ámbitos de la atención sanitaria, donde se atienden pacientes «ideales» con estadios de la enfermedad y edades que no son los que se encuentran en la población real en las consultas de APS, el uso de esta información inapropiada afecta de forma significativa la práctica con repercusiones nocivas sobre los resultados: afectando la estimación real de prevalencia de la enfermedad, la frecuencia de los estadios que presentan los pacientes, el valor predictivo de las pruebas utilizadas y la respuesta esperada del tratamiento.(12)

Habitualmente, los hospitales lideran la investigación sanitaria en el mundo debido a que la industria farmacéutica, principal promotora de estas investigaciones, vuelca su atención en estos centros ya que la infraestructura y los recursos humanos son más favorables.(30) Se reconocen diferentes argumentos que sustentan esta situación, en primer lugar se encuentra la sobrecarga asistencial, que no deja tiempo para el desarrollo de la investigación durante la jornada laboral; por otro lado se encuentran dificultades para acceder a los recursos necesarios, la no existencia de estructuras de apoyo para la investigación en la APS, la ausencia de motivación, la falta de incentivos económicos y problemas de estabilidad en el empleo, así como la falta de formación y cultura de la investigación necesarias para enfrentar trabajos de esta índole.(42)

Las investigaciones que se realizan en la APS aportan conocimiento relevante para otras disciplinas, se puede decir que es fundamental para alcanzar un

conocimiento global de los problemas de salud de los individuos, la población y, en definitiva, para contribuir a la mejora de la salud del individuo, la familia y la comunidad.(12)

En el ámbito internacional se destacan países que hace años desarrollaron redes de investigación en APS (Canadá, Reino Unido, Holanda, España, Australia y Estados Unidos) y ocupan hoy un lugar destacado en investigación. En ellos se han llevado a cabo estudios clínicos que abarcan áreas como: estilos de vida, infecciones, vacunas profilácticas, enfermedades crónicas no transmisibles, salud mental, investigaciones en servicios sanitarios y el cáncer, entre otras.(43)
Aunque se han dado avances significativos en esta esfera, es importante tomar conciencia de que la investigación en APS sigue ocupando un papel poco relevante (42) y se reconoce la baja cantidad de resultados provenientes de investigaciones realizadas en la APS que son publicadas en revistas internacionales de alto impacto.(44)

A modo de ejemplo pueden ser citados datos recientes del Proyecto BEST en España, impulsado por la industria farmacéutica española que pretende integrar a todos los agentes implicados, tanto públicos como privados, para crear una plataforma de excelencia en la investigación clínica en este país. Durante el período 2005-2012, del total de ensayos muestreados (2010 ensayos), solo en 219 participaban instituciones de la APS (10,9%).(45)

En el caso específico de Australia, se encuentra como ejemplo el “Primary Care Collaborative Cancer Clinical Trials Group (PC4)” (Grupo Colaborativo de Ensayos Clínicos en Cáncer en Atención Primaria), fundado en el año 2009, como parte del programa nacional de investigaciones en cáncer que tiene como objetivo desarrollar y conducir investigaciones en atención primaria , abarcando aspectos tales como la prevención, detección y diagnóstico tempranos, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad. Cuentan con la participación de profesionales que laboran tanto en instituciones estatales como privadas y de diferentes formaciones: médicos, enfermeras, fisioterapeutas y otros. Los ensayos clínicos que conducen tienen la particularidad de considerar al paciente en su contexto holístico, teniendo en cuenta el entorno comunitario, por lo que la mayor parte de sus investigaciones comprenden el desarrollo y evaluación de “intervenciones

complejas" que involucran a varios componentes del sistema como lo son los pacientes, los médicos y los propios servicios de salud.(46-48)

En el caso del Reino Unido, se destaca la labor de la Unidad de Ensayos Clínicos en Atención Primaria (PC-CTU, por sus siglas en inglés), perteneciente a la Universidad de Oxford. Esta Unidad se encarga del diseño, conducción y análisis de ensayos clínicos multicéntricos llevados a cabo con la colaboración de los sistemas de atención primaria y secundaria de salud. Cuentan con un grupo específico para la conducción de ensayos clínicos en cáncer, que comprende estudios en los campos de la pesquisa, el diagnóstico, la supervivencia y cuidados al final de la vida. En los últimos cuatro años se destacan sus publicaciones sobre investigaciones realizadas en cáncer de mama, próstata, cérvix, cáncer colo-rectal y ovario.(49)

Por su parte, Inglaterra cuenta con la "Primary Care Research Network" (Red de investigaciones en Atención Primaria) la cual forma parte del Instituto Nacional para Investigaciones en Salud que se extiende por toda Inglaterra y tiene su centro coordinador en Londres. Esta red fue creada con el objetivo de proporcionar la infraestructura necesaria para desarrollar investigaciones en atención primaria y agrupa a un amplio espectro de profesionales tales como: médicos, estomatólogos, farmacéuticos y visitadores médicos. Desarrollan investigaciones en aspectos en los cuales los servicios de atención primaria juegan un papel preponderante, tal es al caso de la prevención de enfermedades, la promoción de salud, el diagnóstico y detección temprana de enfermedades, así como el manejo de enfermedades crónicas como es el caso de la artritis o las enfermedades cardiacas.(50, 51)

En España, para favorecer la comunicación y colaboración entre grupos de investigación, poder compartir los recursos y ser competitivos a nivel europeo, el Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo creó las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, y quizás una de las más importante en el ámbito de la APS es la Red de Investigaciones en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (redIAPP), que aglutina a 14 grupos de investigación de 12 comunidades autónomas, y abarca áreas de investigación sobre cáncer, patología cardiovascular, estilos de vida, enfermedades endocrino-metabólicas,

enfermedades infecciosas, salud mental y neurodegenerativas, e investigación en servicios sanitarios.(52)

En sentido general, a pesar de todos los problemas que enfrenta la investigación en este ámbito a nivel internacional, los éxitos obtenidos por estos países sirven de ejemplo para ser seguidos en otras latitudes.

En nuestro país la atención primaria forma parte, tanto del sistema nacional de salud, del que constituye la función central y núcleo principal, como del desarrollo social y económico global de la comunidad. Representa el primer nivel de contacto de los individuos, la familia y la comunidad con el Sistema Nacional de Salud, y lleva lo más cerca posible la atención de salud al lugar donde residen y trabajan las personas, constituyendo el primer elemento de un proceso permanente de asistencia sanitaria. Por ello las investigaciones clínicas se emprenden teniendo en cuenta los problemas de salud identificados en la población y se desarrollan con alto rigor científico lo que permite obtener resultados que pueden contribuir a la toma de decisiones en el ámbito de la salud pública.(53)

En Cuba, existe un desarrollo importante de la biotecnología y de centros de investigación productores de novedosos fármacos que necesitan de la evaluación clínica según estándares nacionales e internacionales, por esta razón se ha otorgado siempre gran importancia a los ensayos clínicos dado fundamentalmente por su contribución a la educación de los médicos en favorecer el sentido crítico y la correcta evaluación del uso de nuevos medicamentos y otras terapias médicas, lo que contribuye a la elevación de la calidad de los servicios médicos.(20)

En Cuba, los ensayos clínicos, cuentan con una base legal y normativa conformada por normas, regulaciones y resoluciones ministeriales del Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Hasta noviembre del 2014 en el Registro Público de Ensayos Clínicos de Cuba (RPCEC) se registran un total 179 ensayos clínicos conducidos en nuestro país, de estos 179, solo 13 (7%) han sido conducidos con la participación de centros de atención primaria, lo que resulta una proporción muy baja. Esta situación es similar a lo que acontece en el ámbito internacional con relación a la limitada cantidad de ensayos realizados en este contexto.(30, 54)

1.2 Buenas Prácticas Clínicas

1.2.1 Concepto

Una de las funciones de las autoridades sanitarias en el mundo es proteger los intereses de los pacientes que participan en un EC y exigir el cumplimiento de un conjunto de recomendaciones que se conocen como las Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), las cuales son estándares éticos y científicos internacionalmente aceptados que establecen indicadores para el diseño, conducción, registro y reporte de los estudios que involucran la participación de seres humanos y cuyo cumplimiento asegura que sus derechos, bienestar, seguridad y dignidad sean protegidos y respetados.(55)

Las normas de BPC se definen como un conjunto de procedimientos para llevar a cabo los ensayos clínicos bajo los más estrictos principios éticos, de manera que se asegure que se han respetado los derechos, integridad y confidencialidad de los pacientes bajo investigación, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como que los datos obtenidos poseen la veracidad científica para ser aceptados por las autoridades reguladoras tanto nacionales como internacionales.(56)

1.2.2 Guías internacionales y cubanas de Buenas Prácticas Clínicas.

El proceso de ensayo clínico necesario para autorizar el uso de nuevos medicamentos en humanos es extenso y complejo. Para garantizar la calidad y estandarizar este proceso en 1997, la Junta Directiva de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), emitió la Guía E6 Tripartita y Armonizada para las Buena Práctica Clínica. Esta considera las normas actuales de BPC de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud, cuyo propósito es contar con estándares aplicables a nivel mundial para la conducción de investigaciones biomédicas en humanos, esta guía ha sido asumida y adaptada por las agencias reguladoras nacionales para estandarizar este proceso en sus países.(57)

En Cuba, las directrices de BPC se comienzan a aplicar conjuntamente con el surgimiento de la Autoridad Reguladora de Medicamentos Cubana, el Centro Estatal para el Control de los Medicamentos (CECMED), que en 1992 edita por

primera vez las normas de BPC. En 1999 conjuntamente con la Comisión Nacional de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud Publica realiza una nueva actualización de las BPC tomando como patrón la Guía de la ICH y en el 2000 edita la última versión de las directrices de BPC cubanas con el objetivo de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en el país, poniéndose de manifiesto la identificación, esfuerzo y necesidad por parte de la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos de Cuba (CECMED), de mantener estándares de calidad, en el proceso de evaluación clínica de los productos, durante su proceso de investigación y desarrollo.(57, 58)

Esta Guía de BPC abarca diferentes capítulos donde se definen requisitos para las partes involucradas en el ensayo clínico. Una parte importante son los sitios clínicos. Atendiendo a esto la BPC estipula que un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo que haya recibido una opinión favorable/aprobación previa de un Comité de Ética de Investigación Científica (CEIC)/Comité de Ética y Revisión (CER); cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe estar calificado, por educación, formación y experiencia para realizar su labor. Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo; estos y otros requisitos conforman esta guía.(56)

El entorno regulatorio mundial es cada vez más exigente para establecer, implementar y mantener el cumplimiento de las 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 y 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 del proceso de investigación clínica que redunda en una esmerada atención y protección al paciente objeto de estudio.(59)

Partiendo de estos elementos y de la necesidad de que los ensayos clínicos se realicen con un máximo de calidad se decide emplear como normativas aplicables para la realización de un ensayo clínico la Guía de Buena Práctica Clínica según ICH, la regulación de BPC cubana y la Norma ISO 9001:2008.(57)

Se han publicado muchas guías y directrices de BPC por países y organismos internacionales en las que se detallan las responsabilidades de los investigadores monitores y promotores. Las Guías de BPC cubren muchos requerimientos para la realización y registro de ensayos clínicos, tales como sus prerrequisitos, justificación, protocolo escrito, aprobación de los comités de ética, consentimiento informado, aprobación de la Autoridad Reguladora, confidencialidad de los datos de los pacientes, responsabilidades de los investigadores, promotores y monitores, contabilidad del producto en investigación (PI), manejo de datos, entre otros aspectos.(60, 61)

Ejemplos concretos, en el ámbito internacional, son el Código de Núremberg, que data de 1949; la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y enmendada en 1975, 1983, 1989 y 1996; las Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica, propuestas en 1982 por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (COICM) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), el informe de Belmont (1978), la Conferencia Internacional de Armonización (1997/ 2000). Estos documentos han ayudado a delinear los principios de ética más pertinentes a la investigación biomédica en seres humanos.(62)

1.2.3 Importancia del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas en la conducción de Ensayos Clínicos.

En el campo de la aplicación de las buenas prácticas en general, y su extensión a los aspectos relacionados con la investigación clínica, resulta en ocasiones algo difícil comprender su concepción e incorporar sus principios básicos, pudiendo resumir al respecto, que la BPC expresan un modo de hacer las investigaciones, la implantación de una serie de medidas sistematizadas, con una norma internacional de calidad científica y ética, para la organización, dirección, ejecución, control, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos, en aras de asegurar la protección de los derechos e integridad de los sujetos involucrados en ellos, de forma tal que permitan controlar que el estudio se realice con objetivos concretos para alcanzar los propósitos establecidos con un alto nivel de calidad.(61)

En el proceso de ejecución de los EC resulta indispensable contar con normas nacionales e internacionales de investigación, dichas normas deben asegurar por

un lado la solidez científica del estudio y por el otro garantizar la solidez ética. Su importancia radica en establecer pautas que garanticen que los datos que surjan de las investigaciones sean adecuadamente conservados y puedan ser verificados, independientemente del lugar en donde se realice el estudio, además de promover la armonización de los aspectos de la regulación sanitaria sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos como contribución a la calidad de vida y el cuidado de la salud de la población.(61)

1.3 Indicadores

1.3.1 Concepto

La medición es el proceso de vincular conceptos abstractos con indicadores empíricos, proceso que se realiza mediante un plan explícito y organizado para clasificar (y frecuentemente cuantificar) los datos disponibles (los indicadores), en términos del concepto que el investigador tiene en mente, en este proceso el instrumento de medición o de recolección de los datos juega un papel central porque sin él no hay observaciones clasificadas.(63)

Al ser las Guías de Prácticas Clínicas parte integral de la mejora de la calidad asistencial, la medición y evaluación de su implementación debe reflejar uno o más de los dominios que definen una asistencia sanitaria de calidad, entendiendo como tal una atención “segura, efectiva, centrada en el paciente, a tiempo, eficiente y equitativa”.

Los indicadores son elementos que nos van a permitir la medida de estos dominios, un indicador es un elemento medible del desarrollo de la práctica para el cual hay evidencia o consenso de que puede ser utilizado para evaluar la calidad de la atención prestada.(64)

En el glosario de términos de la OMS, se define el término indicador como:

> Variable con características de calidad, cantidad y tiempo, utilizada para medir, directa o indirectamente, los cambios en una situación y apreciar el progreso alcanzado en abordarla. Provee también una base para desarrollar planes adecuados para su mejoría.

> Variable susceptible de medición directa que se supone asociada con un estado que no puede medirse directamente. Los indicadores son a veces estandarizados por autoridades nacionales o internacionales.
> Variable que contribuye a medir los cambios en una situación de salud, directa o indirectamente, y evaluar el grado en que los objetivos y metas de un programa se han alcanzado.(65)

Las 3 acepciones expresan que un indicador es una variable que pretende reflejar cierta situación y medir el grado o nivel con que ésta se manifiesta, de manera que resulte útil para evaluar cambios en el tiempo y hacer comparaciones en el espacio.(65) En este sentido, disponer de herramientas que permitan medir el nivel de calidad de la práctica asistencial, como son los indicadores, es un paso fundamental, sobre todo si estos indicadores se basan en la evidencia científica y la opinión de los expertos.(66)

Los indicadores se clasifican según el aspecto a evaluar, distinguiéndose tres tipos fundamentales, puede ser de estructura, proceso o resultado. Resulta interesante conocer el enfoque de evaluación que aporta cada uno de los indicadores y el conjunto de ellos, ya que se pueden orientar medidas correctoras en caso de ser necesarias.

Entendemos por estructura la medición de aspectos relacionados con los recursos tecnológicos, humanos u organizativos necesarios para la práctica asistencial, así como la disponibilidad de protocolos, por ello los indicadores de estructura evalúan el nivel más elemental, ya que identifican la disponibilidad de recursos necesarios para prestar la atención. Estos indicadores son siempre escasos en número en un set de indicadores, pero necesarios cuando estas estructuras se consideran básicas y cuentan con evidencia que las apoya, como la disponibilidad de un protocolo. Los indicadores de proceso evalúan la manera en que se desarrolla la práctica asistencial, realizada con los recursos disponibles, protocolos y evidencia científica. Finalmente, los indicadores de resultado expresan las consecuencias del proceso asistencial, en términos de complicaciones, mortalidad, ocasiones perdidas, fallos de circuitos, calidad de vida, etc. Los indicadores de proceso y resultado son necesarios y

complementarios por separado, ya que no siempre un buen proceso conduce a un buen resultado o viceversa.(66)

Los indicadores también pueden ser clasificados de acuerdo a su eficacia, eficiencia y efectividad.

La eficiencia según *Murray y Frenk* en el documento titulado “Un marco de la OMS para la evaluación del desempeño de los sistemas de salud” consideran que la eficiencia está estrechamente relacionada con el desempeño de un sistema de salud, este desempeño debe evaluarse sobre la base de objetivos y que debe tomarse como eficiencia el grado en que un sistema alcanza los objetivos propuestos, con los recursos disponibles”.

Por tanto la eficiencia no es más que la relación entre los resultados logrados o los productos producidos con los insumos utilizados.

La eficiencia guarda relación con dos términos de similar interpretación semántica: eficacia y efectividad.

La eficacia, en la esfera de la Salud Pública, se define como la expresión general del efecto de determinada acción cuyo objetivo fuera perfeccionar la atención médica. Debido a que las relaciones causa-efecto que implica esta definición pueden confundirse con diversos factores, la eficacia de un procedimiento suele evaluarse en condiciones experimentales o ideales. La eficacia de un procedimiento o tratamiento en relación con la condición del paciente, se expresa como el grado en que la atención/intervención ha demostrado lograr el resultado deseado o esperado.

La efectividad es de mayor alcance y se define como la medida del impacto que dicho procedimiento tiene sobre la salud de la población; por tanto, contempla el nivel con que se proporcionan pruebas, procedimientos, tratamientos y servicios y el grado en que se coordina la atención al paciente entre médicos, instituciones y tiempo.

Para conocer la efectividad de un servicio se debe de tener en cuenta la situación de salud de la población y su necesidad, antes y después de efectuar las acciones. En estricto sentido, la efectividad se refiere a indiferencias entre la situación de salud antes y después de la prestación de los servicios en un período dado.(67, 68)

1.3.2 Principales características

Los indicadores deben cumplir una serie de características dentro de las que se destacan:

- Ser comparables.
- Relevantes y oportunos.
- Claros y de fácil comprensión.
- Deben propiciar que la recolección de la información permita construir el mismo indicador de la misma manera y bajo condiciones similares de modo que las comparaciones sean válidas y confiables.
- Factible, en términos de que su medición tenga un costo razonable.
- Sensible a cambios en el fenómeno.(68)

1.3.3 Indicadores compuestos.

Los indicadores compuestos agregan o sintetizan la información que proporciona un conjunto de indicadores específicos (subindicadores) en un solo valor. Al valorar la relación entre los subindicadores, existen dos posiciones contrapuestas: considerar que es necesario que estén relacionados estadísticamente para que el indicador compuesto sea consistente y, al contrario, considerar que un indicador compuesto puede resumir diferentes aspectos no necesariamente relacionados entre sí de un mismo fenómeno.

Pueden identificarse diferentes tipos de indicadores compuestos según los distintos métodos de elaboración. Se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Sin ponderación, sin reconversión de las escalas de medida de los subindicadores.
- Sin ponderación, con reconversión de escalas.
- Con ponderación, entre los que se encuentran:
  - Por opinión de expertos.
  - Por ACP y análisis factorial.(69)

1.3.4 Los instrumentos de medición. Concepto.

Un instrumento de medición adecuado es aquel que registra datos observables que representan verdaderamente los conceptos o las variables que el investigador

tiene en mente. En términos cuantitativos: capturo verdaderamente la realidad que deseo capturar.

Instrumento de medición: Recurso que utiliza el investigador para registrar información o datos sobre las variables que tiene en mente.(63)

1.3.5 Requisitos de un instrumento de medición.

Toda medición o instrumento de recolección de los datos debe reunir tres requisitos esenciales: confiabilidad, validez y objetividad.

- La confiabilidad de un instrumento de medición se refiere al grado en que su aplicación repetida al mismo sujeto u objeto, produce resultados consistentes y coherentes.
- La validez, en términos generales, se refiere al grado en que un instrumento realmente mide la variable que pretende medir.
- La objetividad se refiere al grado en que el instrumento es permeable a la influencia de los sesgos y tendencias de los investigadores que lo administran, califican e interpretan.

La confiabilidad, la validez y la objetividad no deben tratarse de forma separada, sin alguna de las tres, el instrumento no es útil para llevar a cabo el estudio.(63)

1.3.6 Procedimiento para la elaboración de un instrumento de medición.

Existen diversos tipos de instrumentos de medición, cada uno con características diferentes. Sin embargo, el procedimiento general para construirlos es semejante.

El procedimiento que se emplea para construir un instrumento de medición abarca diferentes fases:

Fase 1: Redefiniciones fundamentales, en esta fase se debe tener claridad sobre los propósitos, definiciones operacionales y participantes.

Fase 2: Revisión enfocada en la literatura, basada en los instrumentos utilizados para medir las variables de interés.

En esta fase se recomienda considerar los siguientes elementos:

- Las variables que mide el instrumento ¿cuántas y cuáles?
- Los dominios de contenido de las variables (dimensiones, componentes o indicadores) ¿cuáles?

- La muestra: ¿a quién o quienes fue administrada?, ¿qué perfil o características poseen?
- Condiciones de administración: lugar, contexto de utilización, ¿cómo y cuándo fue administrado?
- La información sobre la confiabilidad: ¿cómo fue establecida?, ¿qué procedimientos se utilizaron para calcularla?, ¿cómo se reportó?, ¿los resultados son aceptables y significativos?
- La información sobre la validez: ¿qué evidencia de contenido, criterio y constructo se aprobó?
- La información sobre la objetividad: ¿se aplicó de manera estandarizada?
- Los recursos necesarios para administrarlo: ¿qué recursos se requiere para aplicarlo?

Fase 3: Identificación del dominio de las variables a medir y sus indicadores, en esta fase se debe señalar con precisión los componentes, dimensiones o factores que teóricamente integran la variable a medir, así como la identificación de los indicadores de cada variable.

Fase 4: Decisiones claves, en esta fase se tiene en cuenta el tipo y formato del instrumento, utilizar uno existente, adaptarlo o construir uno nuevo, contexto de administración.

Fase 5: Construcción del instrumento en función de las decisiones tomadas, esta etapa implica la generación de todos los ítems y categorías, así como la codificación y los niveles de medición de los reactivos.

Fase 6: Prueba piloto, esta prueba consiste en administrar el instrumento a personas con características semejantes a la muestra de la investigación, aquí se somete a prueba no sólo el instrumento de medición, sino también las condiciones de aplicación y los procedimientos involucrados.

Fase 7: Versión final, en esta fase se revisa el instrumento de medición preliminar y se hacen modificaciones, ajustes y mejoras en caso de ser necesario, además de construirse la versión definitiva.

Fase 8: Entrenamiento del personal que va a administrarlo mediante la capacitación.

Fase 9: Obtener autorización para aplicar el instrumento.

Fase 10: Administración del instrumento, esta fase depende del tipo de instrumento y de la experiencia de todo el equipo que participa.(63)

1.3.7 Validación de indicadores e instrumentos de medición.

En la actualidad existen diversos métodos que son utilizados para llevar a cabo la validación de indicadores e instrumentos de medición, posibilitando así que los resultados obtenidos posean la validez científica requerida, dentro de los más utilizados se destacan el Método Delphi y el Ensayo Piloto.

El método Delphi se clasifica como uno de los métodos generales de prospectiva, que busca acercarse al consenso de un grupo de expertos con base en el análisis y la reflexión de un problema definido.

El proceso incluye una primera ronda para identificar los factores a ser analizados por el grupo, y una segunda donde se les solicita su opinión sobre los tópicos seleccionados. En esta ronda los participantes tienen la oportunidad de valorar nuevamente sus opiniones. El acuerdo grupal se logra en sucesivas rondas de circulación del documento y los aportes del grupo a cada participante hasta lograr consenso.(70, 71)

Delphi permite grupos más grandes, geográficamente diversos y evita el riesgo de que individuos con amplio reconocimiento no líderes de opinión influencien la decisiones del grupo. El objetivo es crear un panel de un tamaño y heterogeneidad determinados ajustado al propósito de la investigación y a las restricciones de los recursos disponibles. La lógica de este método es en parte estadística: la combinación numérica de las posturas de varias personas será en teoría más confiable que una postura única; permite además participar e intercambiar información con una mayor cantidad de personas interesadas en el tema.(72)

Esta técnica favorece la investigación en el área de las ciencias de la salud, pues una de las fortalezas que tiene es no requerir de la presencia de los expertos y la dinámica del manejo de la información se gestiona a través de correo postal o vía internet. En el caso de los expertos del área de las ciencias de la salud, quienes suelen ser de los profesionales con mayores cargas laborales, por medio del uso de las tecnologías de la comunicación es posible contar con ellos para que formen parte del grupo de expertos y contribuyan con juicios y opiniones en aras de la investigación en esta área.(73)

Sus principales características son las siguientes:(74, 75)

- Es un proceso iterativo. Como mínimo los expertos deben ser consultados dos veces sobre la misma cuestión, de forma que puedan volver a pensar sus respuestas ayudadas por la información que reciben de las opiniones del resto de los expertos.
- Mantiene el anonimato de los participantes, o al menos de sus respuestas, ya que éstas van directamente al grupo coordinador. Ello permite poder desarrollar un proceso de grupo con unos expertos que no coinciden ni temporal ni espacialmente, y además busca evitar las influencias negativas que en las respuestas individuales pudieran tener factores relativos a la personalidad de los expertos participantes.
- Feedback controlado. El intercambio de información entre los expertos no es libre, sino que se realiza a través del grupo coordinador del estudio, con lo que se elimina toda información que no sea relevante.
- Respuesta estadística de grupo. Todas las opiniones forman parte de la respuesta final. Las preguntas están formuladas de forma que se pueda realizar un tratamiento cuantitativo y estadístico de las respuestas.

Dentro de las etapas del método de Delphi se encuentran:

1. Formulación del problema.
2. Selección de los expertos.
3. Elaboración de los cuestionarios.
4. Aplicación de las encuestas.
5. Análisis de los resultados.

Lo que se persigue con esta técnica es obtener el grado de consenso o acuerdo de los especialistas sobre el problema planteado, utilizando los resultados de investigaciones anteriores, en lugar de dejar la decisión a un solo profesional.(76)
Se destacan tres de sus premisas básicas:

- En las disciplinas no exactas, en situaciones de incertidumbre o cuando se carece de información objetiva es apropiado utilizar como recurso el juicio subjetivo de expertos.
- El juicio subjetivo de un solo experto está sujeto a numerosos sesgos e imperfecciones, y al limitarse al conocimiento y experiencia de una persona suele resultar una estimación imprecisa.

- La calidad del juicio subjetivo grupal, generalmente es superior al de un individuo debido a la mayor información de la que dispone un grupo.(77)

Por otra parte un Estudio Piloto es aquel que se realiza como paso previo a otros estudios más amplios con el fin de conocer datos que permitan un diseño más adecuado y establecer su viabilidad. Una vez que el instrumento ha sido diseñado, suele elegirse una pequeña muestra (que puede estar entre el 2 y el 10% de los casos, dependiendo del tipo de estudio, la dificultad del instrumento o los perfiles de las personas a entrevistar) para probar su funcionamiento.(78, 79)

Consiste en someter a prueba diferentes aspectos de la ejecución de la investigación, mediante la administración del instrumento a personas con características de la muestra objeto de estudio con el fin de evaluar aspectos técnicos, así como mejorar y corregir todas las deficiencias que se encuentren en el transcurso de su aplicación.(80, 81)

Dentro de los objetivos principales de la prueba piloto se destacan

- Evaluar la idoneidad del cuestionario.
- Calcular la extensión de la encuesta o el tiempo necesario para completarla.
- Determinar la calidad de la tarea del encuestador.(82)

Capítulo II

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación en Sistemas y Servicios de Salud (ISSS), con enfoque sistémico. El tipo de estudio fue observacional descriptivo, de corte transverso. Se combinaron los enfoques cuantitativo y cualitativo según las diferentes etapas a desarrollar. El contexto espacial lo constituyó los Policlínicos Universitarios Docentes del municipio Santa Clara. El estudio se realizó entre los meses de enero 2015 a mayo del 2016.

La estrategia de trabajo estuvo conformada por las siguientes etapas:

Etapa 1. Búsqueda de la evidencia científica y selección de aspectos relevantes de las guías de Buenas Prácticas Clínicas relacionadas con la conducción de Ensayos Clínicos.

Etapa 2. Elaboración de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos para la recogida de información de los indicadores de estructura.

Etapa 3. Validación de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de recogida de información para los indicadores de estructura.

2.1 Búsqueda de la evidencia científica y selección de aspectos relevantes de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas relacionadas con la conducción de Ensayos Clínicos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en idioma español e inglés en las bases de datos PubMed/Medline, SciELO y Google utilizando las palabras claves: ensayos clínicos, indicadores, validación indicadores e indicadores de calidad hasta marzo del 2016. Esta búsqueda tuvo como objetivo identificar en la literatura científica indicadores potenciales a utilizar para evaluar la conducción de EC en la APS.

Por otro lado, se realizó un análisis de los principales documentos regulatorios que rigen la conducción de los Ensayos Clínicos a nivel internacional y en Cuba en la actualidad:

- Guía Tripartita Armonizada de la ICH (1998).(83)
- Buenas Prácticas Clínicas: Documento para las Américas (2005)(84)
- Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Regulación 165 (2000)(15)

Se analizaron los acápites de las guías relacionadas con: el comité de ética, el investigador, la institución y el promotor, los que permitieron seleccionar los aspectos de mayor relevancia para la construcción de los indicadores.(15)

2.2 Elaboración de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de medición para los indicadores de estructura.

Se elaboró una primera propuesta de indicadores potenciales para la evaluación de las dimensiones: estructura, proceso y resultados, así como los instrumentos de medición de los indicadores de estructura. Esta tarea estuvo a cargo de un Comité de elaboración de los indicadores, integrado por investigadores del CIM.

Fueron diseñados dos tipos de indicadores: simples y compuestos. En el caso de los indicadores de estructura compuestos, se diseñaron los instrumentos para la recogida y evaluación de la información que consistieron en: guías de entrevistas estructuradas, guías de observación documental y guías de observación directa. Se definieron para cada uno de ellos sus objetivos, alcance, el instrumento para la recogida de la información en sí mismo y la metodología para su evaluación. Los mismos fueron elaborados mediante la metodología de agregación simple de los porcentajes de cumplimiento. Para ello se definieron los ítems que conformaron cada indicador teniendo en cuenta los requerimientos establecidos en los principales documentos regulatorios que rigen la actividad de EC en el país, así como documentos que regulan las Buenas Prácticas Médicas en estas instituciones:

- MINSAP. Programa del médico y la enfermera de la familia.(85)
- MINSAP. Manual para la organización y funcionamiento del policlínico.(86)
- MINSAP. Carpeta metodológica de atención primaria de salud y medicina familiar.(87)
- SIUM. Composición del carro de paro para todas las instituciones de salud.(88)

A cada ítem le fue otorgado un “peso” teniendo en cuenta su nivel de importancia dentro del indicador. Para el cálculo del indicador se realizó la sumatoria de los porcentajes obtenidos para cada ítem según su cumplimiento (Anexos 1-8). En el caso de los indicadores donde al valor máximo posible a obtener no fue 100%, se

procedió a la normalización de los resultados tomando como valor máximo el 100% mediante la fórmula descrita en los instrumentos (Anexos 2 y 3)

Esta propuesta de indicadores potenciales fue sometida a la consideración de un grupo focal, con vistas a conocer su opinión sobre los mismos, los de mayor relevancia, los posibles estándares a considerar, así como las fuentes de información para la obtención de los datos. Con estos criterios se conformó la primera versión de los indicadores e instrumentos que fue sometida al proceso de validación.

2.3 Validación de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de recogida de información para los indicadores de estructura.

2.3.1 Desarrollo del método Delphi.

2.3.1.1 Selección de los expertos.

La selección de los miembros del panel de expertos se realizó teniendo en cuenta dos criterios: la revisión curricular y la determinación del coeficiente de competencia.

Para la selección de los expertos teniendo en cuenta el currículo se consideraron los siguientes criterios:

- Tener más de 5 años de experiencia en la conducción de Ensayos Clínicos.
- Con categoría de Master, Especialistas de Primer Grado o Doctor en Ciencias.
- Con diferentes formaciones: médicos, farmacéuticos, estadísticos, ingenieros industriales, enfermeros, bioquímicos y matemáticos.
- Procedentes de diferentes áreas relacionadas con la conducción de ensayos clínicos en Cuba: personal directamente dedicado a la asistencia médica, procedentes de centros promotores, organizaciones de investigación por contrato como el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y organismos reguladores como el Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)
- Ser representativos de diferentes provincias del país.

Una vez realizada la selección, se preparó una encuesta para determinar el grado de información acerca de la conducción de Ensayos Clínicos que tenían los elegidos como candidatos para integrar el panel (Anexo 9).

A través de esta encuesta se calculó el Coeficiente de desempeño "K" (algunos autores lo llaman también coeficiente de competencia) para cada uno de los nominados, acorde a la fórmula y límites siguientes:

$K=K_c + K_a$ donde:

K_c: Coeficiente de conocimiento o información acerca de la formación de valores que afirma poseer el experto al autovalorar sus conocimientos en tres niveles: alto, medio y bajo. La puntuación a obtener será de 3 puntos para el conocimiento "Alto", 2 puntos para el "Medio" y 1 punto para el "Bajo".

Ka: Coeficiente que expresa el nivel del conjunto de las fuentes de argumentación del experto sobre la problemática de la formación de valores. En ella, el experto marca con una X el grado en que han influido en él las fuentes que se enumeran. También se evalúa en tres niveles con igual puntuación que Kc.

Con los valores de Kc y Ka así obtenidos, se calcula el coeficiente de desempeño K, considerando sus resultados acorde al rango siguiente:

- Alto: Si K se encuentra entre 15 y 18 puntos (más del 80% de la puntuación posible).
- Medio: Si K se encuentra entre 9 y 14 puntos (entre el 60 y el 80% de la puntuación posible).
- Bajo: Si K se encuentra entre 6 y 8 puntos (menos del 60% de la puntuación posible).

Finalmente fueron incluidos en el panel, los expertos que cumplieron con criterios definidos para la evaluación curricular y cuyo coeficiente de competencia fue Medio o Alto. El único criterio de exclusión considerado fue el haber participado en el proceso de confección de los indicadores.

2.3.1.2 Elaboración del cuestionario.

Se elaboró un cuestionario para facilitar las respuestas por parte de los consultados con relación al indicador, el estándar comparativo propuesto y su instrumento de medición. Se propuso una escala ordinal valorativa tipo Likert de 5 puntos donde: 1(Inadecuado), 2(Poco adecuado), 3(Adecuado), 4(Bastante adecuado), 5(Muy adecuado). El cuestionario ofrecía la posibilidad de que los participantes pudieran incluir observaciones libres y un apartado final para recoger nuevas propuestas de indicadores, si así lo consideraban. (Anexo 10)

Antes de la aplicación de las dos rondas del Método Delphi al panel de expertos, y para garantizar la calidad del cuestionario y la comprensión de cada pregunta, se realizó un estudio piloto que contó con la participación de 5 expertos.

2.3.1.3 Aplicación de los cuestionarios

El primer contacto con el panel de expertos se realizó de manera presencial en una reunión donde se expusieron los objetivos del proyecto, además de efectuarse la entrega impresa y explicación de los mismos.

Los expertos se llevaron consigo los cuestionarios y transcurrido un tiempo previamente pactado, fueron completados y regresados vía Email. Estos resultados fueron analizados y se circuló a los expertos un informe basado en tablas que contenía la distribución de las puntuaciones del panel (cálculo de la frecuencia de las opciones de respuesta) así como la mediana de las puntuaciones medias y los principales criterios expresados por los expertos para cada indicador.

Teniendo en cuenta los criterios expuestos por los expertos en la primera ronda se realizaron varias modificaciones para la reformulación de los indicadores, sus estándares o instrumento de medición, según fuera el caso y se confeccionó la segunda versión que fue enviada por Email nuevamente a los expertos. En la segunda ronda de expertos se siguió el mismo proceder y una vez finalizada se analizaron nuevamente los datos y se elaboró un informe en el que se expusieron claramente los indicadores que habían llegado a un consenso en el panel de expertos.

2.3.1.4 Análisis de los resultados.

Para analizar la opinión grupal y el tipo de consenso alcanzado sobre cada indicador, su estándar e instrumento de medición (si procedía), se empleó la posición de la mediana de puntuaciones del grupo y el «nivel de concordancia» alcanzado por los encuestados, según los criterios que a continuación se detallan.

Se consideró consensuado un ítem cuando existía «concordancia» de opinión en el panel en un porcentaje mayor o igual que 70% (Porciento de Acuerdo ≥ 70%). Por el contrario, se estableció que existía «discordancia» de criterio en el panel, cuando las puntuaciones se encontraron por debajo de este valor.

En tal caso, el valor de la mediana determinaba el consenso grupal alcanzado: «inadecuado» mayoritario con el ítem, si la mediana era inferior a 3, o «adecuado» mayoritario con el ítem, si la mediana era igual o superior a 3.
Los ítems restantes en los que no se observaba concordancia ni discordancia, se consideraron como nivel de consenso «indeterminado».

Todos los ítems en los que el grupo no alcanzó un consenso manifiesto a favor o en contra del indicador propuesto (los indicadores dudosos, aquellos en los que se apreció discordancia y los que mostraron un nivel de consenso indeterminado) se propusieron a la reconsideración del panel en la segunda ronda Delphi. También se sometieron a reevaluación los ítems en los que se apreció una alta dispersión de opiniones entre los encuestados.

Tras la segunda ronda de encuesta, se aplicaron criterios idénticos para discriminar los ítems definitivamente consensuados de aquellos en los que no resultó posible unificar el criterio del panel.

2.3.1.5. Selección final de los indicadores de estructura, proceso y resultados por el Comité de elaboración.

La selección final de los indicadores fue realizada por el grupo de elaboración en tres sesiones de trabajo presenciales, una vez concluidas las dos rondas de evaluación de expertos y desarrollado el ensayo piloto para valorar los estándares comparativos de indicadores de estructura.

Las decisiones fueron tomadas teniendo en cuenta las opiniones de los expertos, la facilidad de la implementación de las mediciones, así como la disponibilidad de fuentes de información confiables. El trabajo incluyó la valoración de los nuevos indicadores propuestos durante las rondas de expertos.

2.4 Ensayo piloto para validar los estándares comparativos de los instrumentos elaborados para los indicadores de estructura.

Para validar los estándares comparativos propuestos para los indicadores de estructura, se realizó el pilotaje de los instrumentos, luego de concluida la primera ronda de evaluación de los expertos, teniendo en cuenta que muchas de las sugerencias expuestas por el panel estuvieron relacionadas con la revisión de los estándares comparativos definidos. Este pilotaje fue realizado en una pequeña muestra aleatoria conformada por 3 policlínicos del municipio Santa Clara (Chiqui

Gómez Lubián, Roberto Fleites y José Ramón León Acosta), así como el Hospital "Celestino Hernández Robau". Para ello se siguió el procedimiento descrito en cada instrumento (Anexos 1- 8).

Teniendo en cuenta los valores alcanzados en estas instituciones de referencia, se establecieron como estándares de los indicadores, los valores que se alcanzaron en la mayor proporción de instituciones, o el valor que se deseaba lograr, según el caso.

2.5 Consideraciones éticas.

Fueron invitados a participar en el panel un total de 29 expertos, a los mismos se les preguntó si estaban en la disposición de integrar el panel y solamente un experto se negó a participar debido a la elevada carga laboral a la que estaba sometido.

Capítulo III

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Etapa 1: Búsqueda de la evidencia científica y selección de aspectos relevantes de las guías de Buenas Prácticas Clínicas relacionadas con la conducción de Ensayos Clínicos.

La revisión de la bibliografía reveló le existencia de muy pocas referencias relacionadas con indicadores de conducción de ensayos clínicos oncológicos en general, así como estudios de este tipo realizados en la APS. Los principales hallazgos fueron procedentes de trabajos realizados en España, donde se refieren algunos indicadores de proceso y resultados.(12, 66, 89, 90). Muchos de estos artículos tienen fecha de publicación anterior a los últimos de 5 años. Este hecho se corresponde con la poca cantidad de países que desarrollan ensayos clínicos en este contexto y la poca experiencia que poseen en investigaciones de este tipo.(30, 91)

Por su parte, la revisión de los principales documentos regulatorios relacionados con la conducción de EC a nivel internacional y en Cuba, aportó elementos importantes a cumplir para el buen desarrollo de estas investigaciones, por lo que constituyeron la principal fuente para la elaboración de los indicadores.(15, 83, 84)

Estos resultados condujeron a la confección de 29 indicadores potenciales donde se incluyeron: indicadores de estructura 12 (41,4%), indicadores de proceso 8 (27,6%), indicadores de resultados 9 (31%).

En el caso de los indicadores de estructura y procesos, son representativos de las diferentes áreas relacionadas con la conducción de EC contenidas en la Regulación MINSAP de Buenas Prácticas Clínicas en Cuba (Anexo 11). El documento resume el acápite de la regulación, el indicador que lo representa y el método de medición empleado para la recolección de los datos. De esta forma al área relacionada con el Comité de Ética de la Investigación estaba representada por 1 indicador (5 %), el investigador 10 indicadores (50 %), la institución 9 indicadores (45 %).

3.2 Etapa 2: Elaboración de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de medición para los indicadores de estructura.

Una vez definidos los indicadores potenciales que serían sometidos a evaluación por los expertos, se confeccionó una tabla que contenía para cada indicador: el criterio evaluado con el que se correspondía el indicador, la definición del mismo, la escala de valores posibles, la fórmula para su cálculo y el estándar comparativo (Anexo12).

Para la elaboración de los indicadores se tuvo en cuenta que estos evaluaran aspectos relevantes para la conducción de EC en el contexto de la APS, que fueran claros y de fácil comprensión, el contar con fuentes de información confiables que permitieran evaluar el mismo indicador, de la misma manera bajo condiciones similares, de modo que los resultados obtenidos fueran comparables en diferentes provincias del país y así garantizar la comparabilidad de los resultados.(67, 92)

Para determinar la definición de los estándares, se consideró que no fueran fijados demasiado altos. Si bien debían ser representativos de un adecuado cumplimiento de los requisitos de las BPC, debían ser cifras alcanzables en correspondencia con el incipiente desarrollo de los EC en las APS y las condiciones de estas instituciones.

De esta forma se elaboraron indicadores simples y compuestos. La primera versión de indicadores potenciales que fue sometida a la evaluación de los expertos estuvo conformada por 18 indicadores simples y 11 indicadores compuestos. Por su parte, el listado final de indicadores seleccionados por el Comité de elaboración de los indicadores está compuesto por 19 indicadores simples y 11 compuestos (Tabla1).

Tabla 1. Clasificación de los indicadores según su tipo.		
Dimensión que evalúa	**Tipo de indicador**	
	Simples	**Compuestos**
Estructura	1. Porcentaje de equipos de investigación completos 2. Porcentaje de instituciones con local de consulta de EC 3. Porcentaje de instituciones con local para administración de productos en EC 4. Porcentaje de instituciones con carro de paro disponible	1. Porcentaje de equipos con tiempo disponible para la investigación 2. Porcentaje de equipos con investigadores de adecuada formación general 3. Porcentaje equipos con investigadores con adecuada capacitación en EC y oncología 4. Porcentaje de consultas acondicionadas adecuadamente 5. Porcentaje de locales para administración de productos en EC acondicionados adecuadamente 6. Porcentaje de carros de paro con stock completo 7. Porcentaje de locales con condiciones adecuadas para el almacenamiento del PI 8. Porcentaje de laboratorios clínico con condiciones adecuadas
Proceso	1. Tiempo de aprobación ética del protocolo 2. Tiempo de aprobación de las modificaciones el protocolo 3. Tasa de inclusión 4. Velocidad de inclusión 5. Porcentaje de pacientes mal incluidos 6. Porcentaje de cumplimiento de las evaluaciones por paciente 7. Porcentaje de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario 8. Porcentaje de eventos adversos serios reportados 9. Porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada 10.Porcentaje de instituciones con PI disponible 11. Porcentaje de PNOs implementados	
Resultado	1. Porcentaje de municipios que conducen el EC 2. Porcentaje de recursos humanos capacitados en EC 3. Supervivencia a la inclusión en el EC 4. Supervivencia al diagnóstico de la enfermedad oncológica	1. Porcentaje de pacientes satisfechos con los servicios recibidos en el EC 2. Porcentaje de cuidadores satisfechos con los servicios 3. Porcentaje de pacientes con calidad de vida “BUENA”

En el caso de los indicadores compuestos, estos agregan o sintetizan la información que proporcionan una serie de ítems relacionados entre sí, de forma tal que se logre una evaluación global del criterio evaluado.(69)

Para los indicadores de estructura fueron elaborados los instrumentos para la recolección de la información. Estos instrumentos difieren de las listas de chequeo anteriormente empleadas en otros estudios, ya que dichas listas solo evalúan el cumplimiento o no de los ítems que la conforman, pero no tienen en cuenta la importancia relativa de cada uno de sus ítems.(93) Por su parte, en los instrumentos elaborados en este trabajo, a cada ítem se le hace corresponder un "peso", considerando su nivel de importancia dentro del indicador.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se elaboraron los siguientes instrumentos para la recogida de información:

- Entrevista estructurada para evaluar la disponibilidad de personal necesario para la conducción del EC (Anexo1).

Esta guía evalúa la disponibilidad del personal indispensable para la conducción del EC en cada centro. El investigador clínico es el máximo responsable del EC en la institución, sobre él recae el mayor peso de la investigación teniendo en cuenta que está a cargo de tomar todas las decisiones médicas relacionadas con el tratamiento del paciente, tanto de la administración del PI, la medicación concomitante, el manejo de los eventos adversos y las posibles interrupciones del tratamiento.(15)

Otro integrante clave lo constituye el enfermero de la investigación, este es el encargado de la administración del PI al paciente y la detección de los eventos adversos de conjunto con el investigador.(15)

El farmacéutico también juega un rol fundamental en el estudio, el investigador clínico delega en él la responsabilidad relacionada con el manejo y conservación del PI, elemento básico para lograr el éxito del ensayo.(15, 94)

Por otra parte se encuentran el especialista de laboratorio clínico, encargado de la realización de los exámenes complementarios establecidos en cada protocolo, así como con la detección de los eventos adversos relacionados con valores anormales de estos exámenes y el psicólogo, quien tiene a su cargo la atención psicológica al paciente y sus familiares, labor vital para el acompañamiento de los pacientes oncológico y sus cuidadores.

- Guía de observación documental para evaluar la formación general de los investigadores (Anexo 2)

El instrumento tiene como objetivo evaluar el nivel de preparación general previa que tienen los investigadores seleccionados para conformar los equipos de cada policlínico. Se tuvieron en cuenta para su elaboración elementos básicos como son los años de experiencia laboral, el haber participado de forma regular en actividades de superación como cursos de postgrado y eventos científicos, además de la autoría de publicaciones. Toda esta información resulta relevante a la hora de tener criterio acerca de la experiencia del profesional y sus aptitudes para la investigación, aspectos importantes para participar con mayor motivación en el ensayo clínico.

Para la evaluación de los resultados del instrumento se le otorgó el mayor “peso” a los ítems relacionados con los años de experiencia laboral (0.4) y la participación regular en cursos de postgrado (0.4), por considerarse los aspectos de mayor relevancia.

- Guía de observación documental para evaluar capacitación en ensayos clínicos y oncología (Anexo 3)

Este instrumento persigue evaluar la capacitación recibida por los investigadores en EC, teniendo en cuenta que estas son investigaciones de alto rigor y que requieren de una preparación del personal en aspectos muy específicos que normalmente no se reciben como parte de su formación curricular. De igual forma resulta necesario valorar la preparación que tienen para enfrentar el manejo de pacientes oncológicos, teniendo en cuenta que los investigadores de la APS no son oncólogos de formación, sino especialistas en Medicina General Integral, fundamentalmente.

Para la evaluación del instrumento la distribución de los “pesos” de los ítems fue equitativa con una ligera superioridad para la capacitación en EC (0.4).

- Guías de observación directa para evaluar las condiciones de la consulta de EC y el local para la administración del PI.(Anexos 4 y 5)

El instrumento permite valorar las condiciones estructurales con que cuentan las instituciones para la atención a los pacientes por el facultativo a cargo del ensayo

y para la administración del PI por el personal de enfermería. Los ítems contemplados en los instrumentos evalúan las condiciones del mobiliario clínico, no clínico y el equipamiento indispensable, así como la privacidad e higiene de los locales donde se desarrollarán las investigaciones clínicas. Para la evaluación de ambos instrumentos, el "peso" de los ítems fue establecido teniendo en cuenta su nivel de importancia, otorgándose el mayor "peso" al equipamiento necesario para la evaluación del paciente en ambos casos (0.4 y 0.3) respectivamente.

- Guía de observación directa para evaluar carro de paro (Anexo 6)

La guía permite evaluar las condiciones de los carros de paro de las instituciones que participarán en los EC, así como el completamiento y condiciones del stock de paro. Este equipamiento resulta imprescindible para poder enfrentar cualquier evento adverso o urgencias médicas que pudieran tener lugar durante la administración del PI. El instrumento contiene ítems representativos de los medicamentos, el equipamiento y el material gastable requeridos atendiendo a las especificaciones del Sistema de Urgencias Médicas (SIUM) para las instituciones de salud. Para la evaluación del instrumento, el "peso" otorgado a cada elemento fue equitativo atendiendo a la importancia de cada ítem.

- Guía de observación directa para evaluar condiciones de almacenamiento y disponibilidad del PI (Anexo 7).

La guía permite evaluar las condiciones del local para el adecuado almacenamiento de los productos en investigación, así como los mecanismos para garantizar la disponibilidad del PI en las instituciones. Los ítems contemplados en el instrumento evalúan condiciones indispensables con que debe contar la farmacia o el almacén de medicamentos, según el caso, para garantizar de manera adecuada la conservación del PI. Para la evaluación del instrumento, el "peso" de los ítems fue establecido teniendo en cuenta su nivel de importancia, otorgándose el mayor "peso" (0,15) a la existencia de un local que cuente con acceso limitado, al igual que un refrigerador donde solamente tenga acceso a este el personal autorizado, la existencia de mecanismos para el control del inventario, de registro diario de temperatura y la planificación del plan de contingencia para caso de catástrofes o ausencia de fluido eléctrico. Otro de los ítems contemplados en el instrumento fue la presencia de mecanismos para garantizar la disponibilidad

de PI (0,10), indispensable para que los pacientes reciban el PI según lo establecido en el cronograma del protocolo. En este caso se refiere tanto a los mecanismos que se establecen cuando el producto es distribuido directamente por el centro promotor, o cuando es distribuido por la Empresa Distribuidora y Comercializadora de Medicamentos en Cuba (EMCOMED). A los ítems restantes se le concedió menor "peso" ya que evaluaban aspectos de menor importancia.

- Guía de observación directa del Laboratorio Clínico (Anexo 8)

Este instrumento persigue como objetivo evaluar las condiciones de los laboratorios clínicos de las instituciones de atención primaria de salud que participan en ensayos clínicos. Los ítems contemplados en el instrumento evalúan las condiciones de las instalaciones, el equipamiento, la documentación y los reactivos, aspectos claves a cumplir para el adecuado desarrollo del proceso investigativo. Para la evaluación del instrumento, el "peso" otorgado a cada elemento se determinó atendiendo a la importancia de cada ítem, por lo que a los relacionados con el equipamiento, la documentación y los reactivos les correspondió un valor de 0.3. Se consideró de menor importancia los ítems relacionados con las instalaciones por lo que le fue otorgado un "peso" de 0.1.

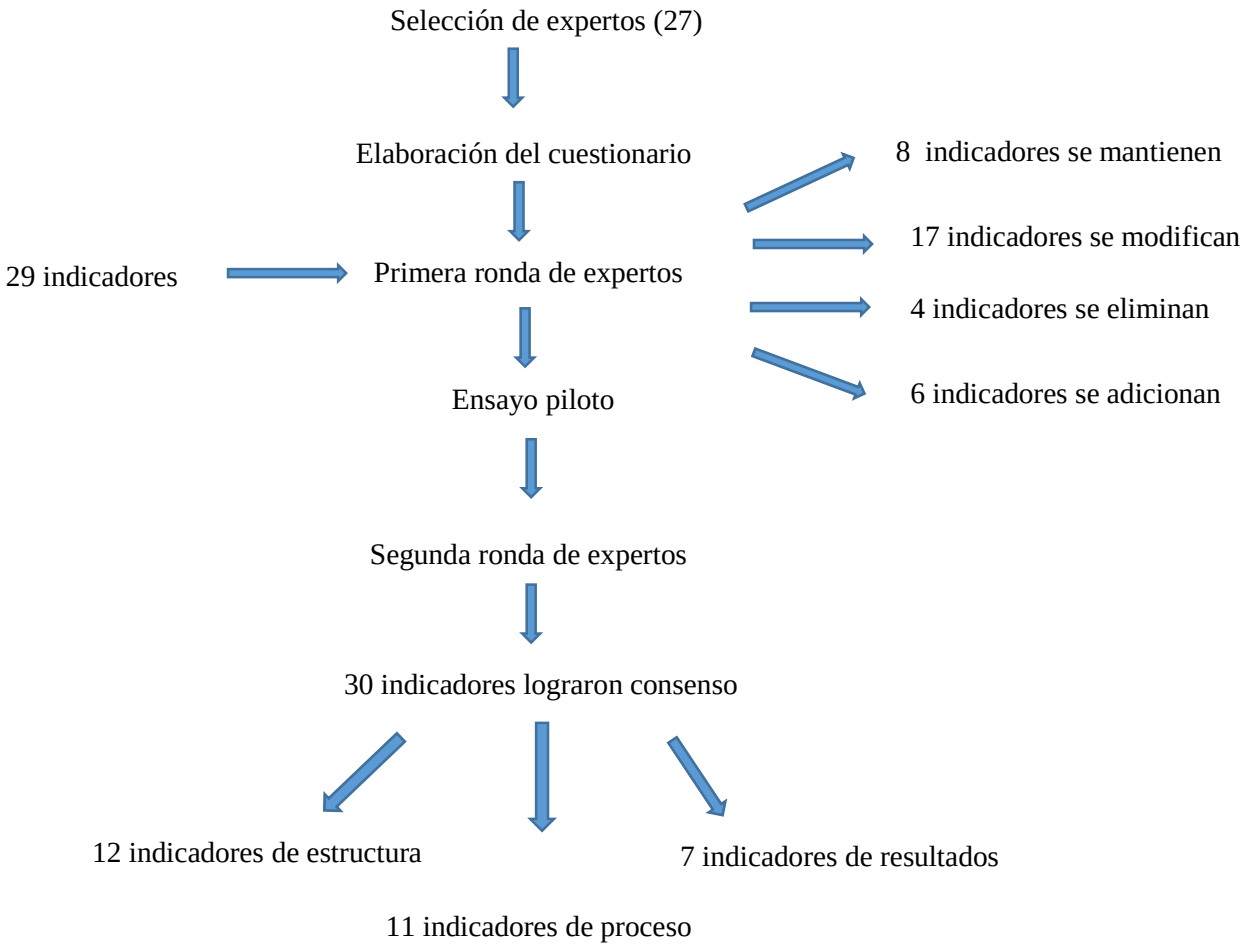
3.3 Etapa 3: Validación de los indicadores de estructura, proceso y resultados e instrumentos de recogida de información para los indicadores de estructura.

3.3.1 Desarrollo del método Delphi.

El método Delphi ha sido ampliamente utilizado para desarrollar o identificar indicadores de calidad en la asistencia sanitaria.(95) En el presente estudio se ha utilizado para evaluar indicadores de conducción de EC. En la revisión bibliográfica no se hallaron estudios internacionales similares que evalúen indicadores de EC y en nuestro país tampoco se conocen trabajos similares realizados con anterioridad.

El siguiente gráfico resume el desarrollo de la evaluación de los indicadores mediante la metodología Delphi.

Gráfico 1.Esquema de desarrollo del método del Delphi para validar indicadores para la evaluación de EC oncológicos en la APS.



3.3.1.1 Selección de los expertos.

Para la selección de los integrantes del panel se tuvo en cuenta lograr un balance en el rango de perfiles profesionales, su posición con respecto a los ensayos clínicos, así como la representatividad de diferentes regiones del país. En total fueron seleccionados 27 expertos. Esto se realizó tomando como base otros estudios en los que también se trata de lograr un equilibrio en relación a la composición de este panel.(95, 96)

Su composición mayoritaria estuvo representada por monitores del CENCEC (22,2%) e investigadores directamente vinculados a la asistencia médica (29,6%), con predominio de los médicos y farmacéuticos como formación profesional (40,7 y 33,3% respectivamente). La mayor parte del panel estuvo integrado por profesionales con categoría de Master en Ciencias (55,5%), procedentes,

fundamentalmente de las instituciones de salud (33,3%) y los centros promotores (33,3%). (Tabla 2)

Tabla 2. Composición del panel de expertos

Composición del panel de expertos		N (%)
Total de participantes		27(100%)
Posición con relación a los EC	Investigadores	8(29.6%)
	Promotores	9(33.3%)
	Monitores del CENCEC	6(22,2%)
	Coordinadores de investigación clínica	2(7,4%)
	Inspectores del CECMED	2(7,4%)
Formación profesional	Farmacéuticos	9(33.3%)
	Médicos	11(40,7%)
	Enfermeros	2(7,4%)
	Ingenieros industriales	1(3,7%)
	Bioquímicos	1(3,7%)
	Estadísticos	3(11,1%)
Categoría docente/investigación	Máster	15(55,5%)
	Doctores	5(18,5%)
	Especialistas de primer grado	7(25,9%)
Instituciones de procedencia	Centros promotores	9(33,3%)
	Organización de investigación por contrato (CENCEC)	6(22,2%)
	Entidades reguladoras(CECMED)	2(7,4%)
	Instituciones de salud	9(33,3%)
	Universidades	1(3,7%)

3.3.1.2 Aplicación de los cuestionarios

Se realizaron 2 rondas de evaluación de expertos. Se invitó a participar en el panel un total de 29 expertos, pero uno se negó a participar debido a la falta de tiempo, por lo que en la primera ronda se entregaron cuestionarios a 28 expertos (Anexo 9). De ellos, se recibieron 27 cuestionarios completados (96,4%), solamente un experto no respondió el cuestionario.

Estos resultados se corresponden con los hallados en una revisión sistemática del uso del método Delphi para la selección de indicadores de calidad, donde

Boulkedid y colaboradores incluyeron 80 estudios, de ellos 63% utilizan el método Delphi modificado que incluye una reunión física.(95, 96) En nuestro caso, también empleamos dos rondas de expertos, siendo el primer contacto con el panel presencial, en este espacio se abordaron aspectos relativos a los objetivos del proyecto y la explicación del cuestionario.

En la segunda ronda se entregaron cuestionarios a 27 expertos y se recibieron 27 cuestionarios completados, lo cual representa el 100%. Todas las respuestas de los encuestados se incluyeron en el análisis de datos.

Específicamente dentro de la selección de indicadores de calidad, en algunos los estudios se encontró que se utilizó una tercera ronda de Delphi modificado.(95)En nuestro caso no fue necesario porque tras la culminación de las dos rondas del proceso Delphi, se logró consenso en todos los indicadores.

3.3.1.3 Análisis de los resultados.

Los expertos consultados completaron las dos rondas de evaluación y propusieron nuevos ítems. En la primera ronda se consensuaron 22 ítem de los 29 indicadores propuestos, según los criterios de evaluación preestablecidos, todos ellos en términos de acuerdo (aceptación) grupal con un porcentaje mayor que el 70%. En los siete ítems restantes se observó discordancia de criterio en el panel debido a que las puntuaciones se encontraron por debajo del 70%, los ítems fueron:

1. % de investigadores con formación general adecuada.
2. % de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada.
3. % de estabilidad del equipo básico de investigación.
4. % de publicaciones anuales.
5. % de eventos científicos anuales.
6. % de recursos humanos capacitados en EC.
7. % de participación en actividades de promoción.

De los 22 ítems consensuados, se logró un consenso grupal adecuado (mediana≥3) para todos ellos. (Tabla 3)

De los siete ítems no consensuados, para uno de ellos se logró un consenso manifiesto en su contra (% de desacuerdo 70.4), este indicador fue el “porcentaje de participación en actividades de promoción”, por lo que fue eliminado del listado.

Los seis ítems restantes mostraron un nivel de consenso indeterminado, por lo que fueron considerados como ítems dudosos y fueron sometidos nuevamente a la consideración del panel de expertos, luego de haberles realizado las adecuaciones propuestas en la primera ronda de evaluación.

Durante las dos rondas de evaluación se sugirieron adicionar los siguientes indicadores:

- Tiempo de aprobación de las modificaciones al Protocolo.
- Porcentaje de instituciones con PI disponible
- Porcentaje de equipos con tiempo disponible para investigación
- Porcentaje de pacientes mal incluidos.
- Porcentaje de muestras útiles para el ensayo.
- Porcentaje de implementación de PNOs.
- Ensayos auditados con resultados satisfactorios.
- Necesidades de aprendizaje a partir de identificar el error.
- Supervivencia al diagnóstico.

Tabla 3. Resultados obtenidos para cada uno de los indicadores del cuestionario Delphi evaluados por el panel de expertos.

Indicadores	Mediana	Media	% Desacuerdo	% ni de acuerdo ni desacuerdo	% de Acuerdo
1. Porcentaje de equipos de investigación completos.	4	4.30	3.7	11.1	85.2
2. Porcentaje de investigadores con formación general adecuada.	3	3.33	11.1	48.1	40.7
3. Porcentaje de equipos con investigadores con adecuada capacitación en ensayos clínicos.	4	4.19	7.4	14.8	77.8
4. Porcentaje de equipos con investigador responsable capacitado en manejo del paciente oncológico.	4	3.74	11.1	18.5	70.4
5. Porcentaje de instituciones con local de consulta de EC.	5	4.93	0.0	3.7	96.3
6. Porcentaje de instituciones con local para administración de productos en EC.	5	4.93	0.0	3.7	96.3
7. Porcentaje de consultas acondicionadas adecuadamente.	5	4.59	0.0	7.4	92.6
8. Porcentaje de locales para administración de productos en ensayo clínico acondicionadas adecuadamente.	5	4.89	0.0	3.7	96.3
9. Porcentaje de instituciones con carro de paro disponible.	5	4.56	3.7	0.0	96.3
10. Porcentaje de carros de paro con stock completo.	4	4.37	0.0	0.0	100.0

11. Porcentaje de locales con condiciones adecuadas para el almacenamiento del PI	5	4.78	0.0	0.0	100.0
12. Porcentaje de laboratorios clínicos con condiciones adecuadas	5	4.56	3.7	0.0	96.3
13. Tiempo de aprobación ética del protocolo	5	4.89	0.0	0.0	100.0
14. Tasa de inclusión	5	5.00	0.0	0.0	100.0
15. Velocidad de inclusión	5	5.00	0.0	0.0	100.0
16. Porcentaje de cumplimiento de las administraciones por paciente	5	4.56	0.0	3.7	96.3
17. Porcentaje de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario.	4	4.44	0.0	0.0	100.0
18. Porcentaje de eventos adversos serios reportados.	5	4.93	0.0	0.0	100.0
19. Porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada.	4	3.85	3.7	33.3	63.0
20. Porcentaje de estabilidad del equipo básico de investigación.	3	2.85	40.7	33.3	25.9
21. Porcentaje de municipios que conducen el ensayo clínico.	5	4.44	3.7	11.1	85.2
22. Porcentaje publicaciones anuales.	2	2.33	63.0	33.3	3.7
23. Porcentaje de eventos científicos anuales.	3	2.89	29.6	51.9	18.5
24. Porcentaje de recursos humanos capacitados en Ensayos Clínicos	4	3.85	7.4	29.6	63.0
25. Porcentaje de participación en actividades de promoción	2	2.22	70.4	22.2	7.4
26. Supervivencia a la inclusión en el EC.	5	4.74	0.0	3.7	96.3
27. Porcentaje de satisfacción de pacientes con los servicios.	5	4.96	0.0	0.0	100.0
28. Porcentaje de satisfacción de los cuidadores con los servicios.	5	4.89	3.7	0.0	96.3
29. Porcentaje de pacientes con Calidad de Vida “BUENA”.	5	4.96	0.0	0.0	100

Al realizar un análisis de los indicadores según su clasificación, los resultados fueron los siguientes:

- Indicadores de estructura: de los 12 indicadores de estructura, todos alcanzaron un consenso grupal adecuado (% de acuerdo ≥ 70%), para todos el acuerdo se estableció a favor del indicador (mediana ≥ 3). Desde el punto de vista cualitativo los principales comentarios del panel estuvieron relacionados con la realización de modificaciones al estándar propuesto para algunos indicadores, considerando que el mismo era inadecuado porque los valores de cumplimiento se encontraban demasiado elevados, teniendo en cuenta que las evaluaciones serían realizadas en la APS. Se propuso, además, modificar el criterio y la definición de varios indicadores para lograr una mayor comprensión de los aspectos expuestos, así como la

fusión en un solo indicador de la capacitación en EC y oncología. Los demás comentarios expresados por el panel estuvieron encaminados a realizar una revisión de la fórmula propuesta para calcular algunos indicadores, haciendo énfasis en su denominador y revisar la ponderación de los instrumento de medición, tal fue el caso de la guía de observación directa para evaluar las condiciones de almacenamiento y disponibilidad del PI y la guía de observación documental para evaluar formación general de los investigadores. Se propuso eliminar el ítem que evalúa la disponibilidad de tiempo para la investigación como parte del instrumento disponibilidad de personal para la conducción del EC y considerarlo como un indicador individual debido a su relevancia.

- Indicadores de proceso: de los ocho indicadores de proceso propuestos, se alcanzó un consenso grupal adecuado en seis de ellos (% de acuerdo ≥ 70%). Para todos ellos el acuerdo se estableció a favor del indicador (mediana ≥ 3). En los dos restantes no se logró consenso entre los expertos por lo que se consideraron ítems dudosos y se propusieron a la reconsideración del panel de expertos en la segunda vuelta. Estos indicadores fueron el “porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada” y el “porcentaje de estabilidad del equipo básico de investigación”.

  Dentro de los principales comentarios realizados por el panel, el de mayor importancia fue el de incluir en el listado de indicadores el tiempo de aprobación de las modificaciones al protocolo y el porcentaje de pacientes mal incluidos. Los restantes comentarios se centraron en la modificación del criterio y definición de algunos indicadores, así como la revisión de la fórmula planteada para calcular el mismo, teniendo en cuenta principalmente su denominador. En el caso del indicador “porcentaje de estabilidad del equipo básico de investigación”, algunos expertos consideraron muy complejo el cálculo del indicador.
- Indicadores de resultados: de un total de nueve indicadores propuestos se alcanzó consenso grupal adecuado en cinco indicadores, en todos ellos se logró un consenso favorable para el indicador (mediana ≥ 3). En los cuatro restantes (porcentaje de publicaciones anuales, porcentaje de eventos científicos anuales, porcentaje de recursos humanos capacitados en

ensayos clínicos y porcentaje de participación en actividades de promoción) no se logró consenso de criterio en el grupo de expertos, por lo que fueron considerados ítems dudosos y se propusieron a la reconsideración del panel de expertos en la segunda vuelta. Los principales comentarios de los expertos estuvieron relacionados con el porcentaje de participación en actividades de promoción, ya que los expertos plantearon que los datos para evaluar el indicador no se consideraban confiables. Por otro lado consideraron que al evaluar la supervivencia no quedaba claro si el indicador sería medido por estudio o por policlínico, y sugirieron la revisión del denominador de la fórmula propuesta para calcular el porcentaje de eventos científicos anuales.

3.3.1.4 Selección final de los indicadores de estructura, proceso y resultados por el Comité de elaboración.

Finalmente fueron seleccionados un total de 30 indicadores: 12 estructura, 11 procesos y 7 resultados. (Anexo 13)

Los indicadores de estructura lograron un consenso grupal unánime desde la primera ronda de evaluación. Los mismos evalúan los recursos humanos y estructurales indispensables con que deben contar las instituciones de la APS para poder llevar a cabo este tipo de investigaciones.(15, 84)

Con relación al personal, resulta necesario contar con un equipo de trabajo estable que pueda llevar a cabo procesos indispensables dentro del EC, tal como se refirió en materiales y métodos. De igual forma al equipo pueden sumarse trabajadores sociales, clínicos, estomatólogos u otro especialista que se considere. Esta posibilidad de trabajo multidisciplinario con el paciente constituye una de las principales ventajas de los EC conducidos en la APS.(10)

Resulta importante, además, que la institución garantice la preparación de reservas para cada una de las funciones, en caso de movilidad de alguno de sus integrantes, pues se conoce la inestabilidad propia del personal de este sistema de atención sanitaria. Este contexto no es exclusivo de Cuba, porque esta situación es una de las principales barreras que se describen a nivel internacional para el desarrollo de los EC en la APS.(30, 90)

Por su parte, los indicadores de estructura son representativos de las principales áreas de trabajo donde se desarrollan los EC: Consulta de EC, Local para la administración del PI, Laboratorio Clínico y Farmacia. Por otro lado se evalúa, además, la existencia y calidad del carro de paro, por su papel vital en el manejo de eventos adversos que puedan producirse durante la investigación. Los indicadores y sus instrumentos de medición fueron diseñados teniendo en cuenta las condiciones de las instituciones de la APS caracterizados por ser centros asistenciales de baja complejidad y en base a esto, se asignan los recursos que permiten cumplir su objetivo de trabajo.(39)

Además, fueron seleccionados indicadores de proceso relacionados con: la evaluación ética del protocolo, la inclusión y retención de pacientes, el cumplimiento del cronograma previsto para cada estudio, el manejo de eventos adversos y del PI, así como la existencia de PNOs que permitan estandarizar estos procesos.

El Comité de elaboración tuvo la posibilidad de adicionar nuevos indicadores al listado sometido a validación, los cuales fueron seleccionados a partir de las propuestas de los expertos. Estos nuevos indicadores fueron:

- Porcentaje de equipos con tiempo disponible para la investigación.
- Tiempo de aprobación de las modificaciones el protocolo.
- Porcentaje de pacientes mal incluidos.
- Porcentaje de instituciones con PI disponible.
- Porcentaje de PNOs implementados.
- Supervivencia al diagnóstico de la enfermedad oncológica.

Al igual que en estudios consultados, el Comité de elaboración de indicadores poseía un mandato liberal, que incluía la capacidad de modificar y / o introducir nuevos indicadores. Este mandato es similar a la frecuencia en poder de los grupos de revisión nominal que se reporta en la literatura.(95)

En la revisión sistemática realizado por Boulkedid y colaboradores, el 44% de los estudios incluía un grupo de revisión nominal que se reunía después de las dos rondas del panel de expertos.(95, 96) En nuestro estudio, el Comité de elaboración de los indicadores se reunió luego de concluir cada ronda, para llevar

a cabo un análisis de los principales planteamientos expuestos por los expertos y configurar luego de completado el proceso, la selección final de los indicadores.

Tabla 3. Indicadores para evaluar la conducción de EC en la APS antes y después del proceso de validación por el método de Delphi.

Indicadores originales.	Indicadores finales seleccionados por el Comité de elaboración de los indicadores.
Indicadores de estructura	
1.Porcentaje de equipos de investigación completos.	1.Porcentaje de equipos de investigación completos.
2.Porcentaje de investigadores con formación general adecuada	2.Porcentaje de equipos con investigadores de adecuada formación general.
	3.Porcentaje de equipos con tiempo disponible para la investigación
3.Porcentaje de investigadores capacitados en Ensayos Clínicos	4.Porcentaje equipos con investigadores con adecuada capacitación en EC y oncología.
4.Porcentaje de investigadores capacitados en manejo del paciente oncológico	
5. Porcentaje de instituciones con local de consulta de EC.	5.Porcentaje de instituciones con local de consulta de EC.
6. Porcentaje de instituciones con local para administración de productos en EC.	6.Porcentaje de instituciones con local para administración de productos en EC.
7.Porcentaje de consultas acondicionadas adecuadamente.	7.Porcentaje de consultas acondicionadas adecuadamente.
8. Porcentaje de locales para administración de productos en ensayo clínico acondicionadas adecuadamente.	8.Porcentaje de locales para administración de productos en ensayo clínico acondicionados adecuadamente.
9. Porcentaje de instituciones con carro de paro disponible.	9.Porcentaje de instituciones con carro de paro disponible.
10. Porcentaje de carros de paro con stock completo.	10.Porcentaje de carros de paro con stock completo.
11. Porcentaje de farmacias con condiciones adecuadas para el almacenamiento del PI.	11.Porcentaje de locales con condiciones adecuadas para el almacenamiento del PI.
12.Porcentaje de laboratorios clínico con condiciones adecuadas.	12.Porcentaje de laboratorios clínico con condiciones adecuadas.
Indicadores de proceso	
1.Tiempo de aprobación ética del protocolo	1.Tiempo de aprobación ética del protocolo
	2.Tiempo de aprobación de las modificaciones al protocolo

2.Tasa de inclusión	3.Tasa de inclusión
3.Velocidad de inclusión	4.elocidad de inclusión
4.Porcentaje de cumplimiento de las evaluaciones por paciente	5.Porcentaje de cumplimiento de las evaluaciones por paciente
5.Porcentaje de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario	6.Porcentaje de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario
6.Porcentaje de eventos adversos serios reportados	7.Porcentaje de eventos adversos serios reportados
7.Porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada	8.Porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada
8.Estabilidad del equipo básico de investigación	
	9.Porcentaje de pacientes mal incluidos
	10.Porcentaje de instituciones con PI disponible
	11.Porcentaje de PNOs implementados
Indicadores de resultados	
1.Porcentaje de municipios que conducen el Ensayo Clínico	1.Porcentaje de municipios que conducen el Ensayo Clínico
2.Porcentaje de publicaciones anuales	
3.Porcentaje de eventos científicos anuales	
4.Porcentaje de recursos humanos capacitados en Ensayos Clínicos	2.Porcentaje de recursos humanos capacitados en Ensayos Clínicos
5.Porcentaje de participación en actividades de promoción	
6.Supervivencia a la inclusión en el EC	3.Supervivencia a la inclusión en el EC
7.Porcentaje de satisfacción de pacientes con los servicios	4.Porcentaje de satisfacción de pacientes con los servicios
8.Porcentaje de satisfacción de los cuidadores con los servicios	5.Porcentaje de cuidadores satisfechos con los servicios
9.Porcentaje de pacientes con encuestas calidad de vida “BUENA”	6.Porcentaje de pacientes con calidad de vida “BUENA”
	7.Supervivencia al diagnóstico de la enfermedad oncológica

3.4 Ensayo piloto para validar los estándares comparativos de los instrumentos elaborados para los indicadores de estructura.

El ensayo piloto es otra metodología utilizada para la validación de indicadores.(97) En este caso se consideró pertinente su empleo, con vistas a propiciar una orientación sobre los estándares que serían fijados para los instrumentos de los indicadores compuestos que evalúan la dimensión estructura. La muestra utilizada estuvo conformada solamente por 3 policlínicos del municipio Santa Clara, porque hasta la fecha de confección, el ensayo solo se ejecutaba en

6 policlínicos del municipio Santa Clara, por lo que la muestra representa el 50 % de las instituciones que conducían EC. Se consideró adecuado tomar como referencia los resultados obtenidos en el hospital oncológico, teniendo en cuenta que este es un centro con previa experiencia en la ejecución de estas investigaciones.

Para seis de los criterios evaluados, los resultados mostraron valores por encima del 70%, por lo que este fue el estándar definido en la escala de valores del indicador. (Tabla 4)

Para el criterio “Capacitación en EC y manejo del paciente oncológico” se obtuvieron valores por debajo de 70% en el caso de los policlínicos, pero esto se justifica si se tiene en cuenta que en el momento de la evaluación muchos de estos investigadores aún no habían recibido la capacitación correspondiente. Es por ello, que en este caso, el estándar fue fijado teniendo en cuenta el valor que se quería alcanzar.

En el caso del laboratorio clínico, también se obtuvieron resultados por debajo del 70% en 2 instituciones (Tabla 4). Estos estuvieron relacionados, fundamentalmente, con la no disponibilidad del equipamiento y reactivos necesarios para poder enfrentar el ensayo, lo cual se justifica si se tiene en cuenta que estos centros reciben los reactivos acordes a la complejidad de los análisis que realizan, y en muchos casos los EC requieren recursos de mayor complejidad que se encuentran disponible en los hospitales. En este caso el estándar también fue fijado teniendo en cuenta el valor que se quería alcanzar.

Tabla 4. Resultados del ensayo piloto para validar los estándares comparativos para los instrumentos de los indicadores de estructura

Criterios	Instituciones			
	Hospital "Celestino Hernández Robau"	Policlínico "Chiqui Gómez"	Policlínico "Roberto Fleites"	Policlínico "José Ramón León Acosta"
Formación general de los investigadores (%)	100	96	90	95
Capacitación en EC y manejo del paciente oncológico (%)	100	66	66	66
Disponibilidad de personal calificado para conducir el EC (%)	100	100	100	100
Condiciones de la consulta de EC (%)	100	77	70	94
Condiciones del local de administración del PI (%)	100	75	97	92
Completamiento y condiciones del stock de paro (%)	79	91	86	93
Condiciones de almacenamiento del PI (%)	85	100	85	79
Condiciones del Laboratorio Clínico (%)	96	56	66	72

3.5 Consideraciones finales

El listado final obtenido mediante este proceso, abarca meramente un grupo de indicadores iniciales para evaluar la conducción de EC en la APS en Cuba. En su confección se tuvieron en cuenta la situación actual de la implementación de este tipo de investigaciones en este nuevo contexto, así como las características del Sistema de Salud Cubano; pero este es un proceso dinámico, por lo que se propone una revisión periódica de los mismos con vistas a incorporar o suprimir indicadores teniendo en cuenta el propio desarrollo de estas investigaciones en el país.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La revisión de la literatura permitió definir como áreas relevantes para evaluar la conducción de los ensayos clínicos en la APS: el Comité de Ética de la Investigación Clínica, el Investigador Clínico, la Institución donde se desarrolla el ensayo y el centro Promotor.
2. Los indicadores elaborados evalúan aspectos relacionados con las áreas relevantes para la conducción de Ensayos Clínicos en la Atención Primaria de Salud.
3. Se elaboraron 8 instrumentos para la recogida de información: 1 Guía de entrevista estructurada, 2 Guías de observación documental y 5 Guías de observación directa. Los mismos fueron validados y permitirán la medición de los indicadores de estructura.
4. Los indicadores de estructura, proceso y resultados para la evaluación de ensayos clínicos oncológicos en la Atención Primaria de Salud en Cuba, fueron validados mediante consenso de expertos y ensayo piloto.
5. Se estableció el 70% como estándar comparativo para evaluar los indicadores de estructura.
6. Mediante el empleo de las metodologías del consenso de expertos utilizando el método Delphi y ensayo piloto se logró obtener un listado de 30 indicadores, integrado por: 12 indicadores de estructura, 11 de proceso y 7 de resultados. Estos indicadores permitirán evaluar la conducción de EC oncológicos en la APS, en correspondencia con las características del Sistema Sanitario Cubano.

Recomendaciones

RECOMENDACIONES

- Realizar el pilotaje de los indicadores de proceso y resultados para lograr una mejor valoración de los estándares comparativos propuestos
- Extender el uso de los indicadores elaborados para evaluar la conducción de ensayos clínicos oncológicos a las diferentes provincias del país.

Bibliografía

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rizo Vázquez AC, Vázquez Olazábal E, Gasca Hernández E, Molina M, Valdés Mora M. Tecnología de avanzada en el control del cáncer: La solución a una necesidad actual. Revista Cubana de Tecnología de la Salud. 2015;6(2):46-51.
2. Álvarez Guerra S. Harmonization of quality standards for clinical trials. ISO-9001 standard and Guide of Good Clinical Practice Revista cubana de Farmacia. 2011;45(3).
3. Cuevas Pérez A. Clinical Trials and their Impact on Society. MediSur [Internet]. 2016; 14(1).
4. Cuevas Pérez O, Molina Gómez A, Fernández Ruiz D. Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. Medisur. febrero 2016;14(1).
5. Hernández Rodríguez A, Rodríguez Alonso B, Parra Zabala J, Cachimaille Benavides Y. Metodología para la formación de recursos humanos del sistema nacional de salud en ensayos clínicos Educ Med Super.jul-sep 2008;22(3).
6. Pascual López M, Jiménez Rivero G, Torres Pombert A, Fors López M, López Zayas I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana Farm 2011.
7. Fors López M, Costa Castro N, Viada González C, Pérez Rodríguez O. Desde la investigación biomédica a la clínica: avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Revista de Ciencias Médicas de La Habana. 2014;20(1).
8. Fors López M. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Revista Cubana de Salud Pública. 2012;38(5):771-80.
9. Pascual López M, Jiménez RiveroII G, Torres PombertII A, Fors López M, López Zayas I. Emergence, development and main results of the National Coordinating Center of Clinical Trials. Rev Cubana Farm 2011;45(1).
10. Del Cristo I, Fors M, Viada C, Guerra P, Hernández A, Hernández M. Experiencias de un ensayo clínico en la atención primaria de salud para la evaluación de una vacuna en el tratamiento del cáncer de pulmón. Revista Bionatura. 2015;1(1):20-30.
11. López P, Segredo A. El desarrollo de la investigación en la atención primaria de salud. Educ Med Super. 2013;27(2):259-68.
12. Bayarre Vea H. Estado actual y perspectivas de la investigación científica en la Atención Primaria de Salud. Revista Cubana Medicina General Integral [Internet]. 2010. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252010000200001&lng=es.
13. Violán C, Grandes G, Edurne E, et al. La investigación en atención primaria como área de conocimiento. Informe SESPAS. Gac Sanit. 2012;26(S):76-81.
14. autores Cd. Anuario Estadístico 2012. Cuba. MdSPd, editor: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de salud; 2012.
15. Resolución MINSAP 165: Buenas Prácticas Clínicas en Cuba 165 (2000 [actualizada 2011; citada 12 ene 2015]).
16. Cañedo Andalia R, Araújo Ruiz J, Arencibia JR, Gutiérrez Calzado C. La Colaboración Cochrane en Cuba.La producción de informes sobre ensayos clínicos realizados en Cuba en las bases de datos Medline y en el Web of Science. Acimed. consultado:12 diciembre de 2015;11(6).
17. R CA, Arencibia Jorge R, Perezleo Solórzano L, Conill González C, Araújo Ruiz J. La Colaboración Cochrane en Cuba. Producción de ensayos clínicos en Iberoamérica. consultado 21 de febrero del 2016.
18. Abad Santo F, Aguado Menéndez C, Aguilar Ros A, Avedaño Fernández C, del Barrio Seaone J, Cubero Herranz J, et al. Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos. Master Line & Prodigio SL, editor. Madrid.octubre del 2010. 16-20 y 41-2 p.
19. Bhatt A. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. Perspect Clin Res 2010 Jan-Mar;1(1):6-10.
20. Marañon Cardonne T, León Robaina R. La investigación clínica. Un primer acercamiento. Humanidades Médicas. enero-abril 2015;15(1).

21. Hernández Perera J. ¿Por qué se hacen los ensayos clínicos? Juventud rebelde. 2012.
22. Laporte JR. Cap 3: El Ensayo Clínico Controlado. In: JR L, editor. Principios Básicos de Investigación Clínica. Madrid,España: AstraZeneca;2002; [actualizada 13/06/2007, accedida 14 enero 2015]. p. 27-54.
23. Bacallao Gallestey J. La ética y el método: los dos pilares básicos en la conducción de un ensayo clínico. Rev haban cienc méd. nov-dic 2015;14(6).
24. Centro de ensayos clínicos UdHK. Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. marzo de 2010.
25. OMS:Cáncer. Datos y cifras sobre el cáncer [Internet]. [citado 13 nov 2015]. Available from: http://www.who.int/cancer/about/facts/es.
26. Lage Dávila A. Sustentar la economía en el conocimiento. Granma. 2014.
27. Lage A. Immunotherapy and Complexity:Overcoming Barriers to Control of Advanced Cancer. MEDICC 2014 July–October;16((3-4)):65-72.
28. autores Cd. Anuario estadístico 2013. Cuba MdSPd, editor: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de salud; 2013.
29. CITMATEL. UW. Sitio web del Centro de Inmunología molecular Habana2016. Available from: www.cim.co.cu/.
30. Llano A. Ensayos Clínicos en la Atención Primaria de Salud. Palencia,España2006. 379-80 p.
31. Aléz Martínez JE. Capítulo 9: El ensayo clínico en oncología. Ensayos clinicos. Madrid2012.
32. Martínez Batista O, Moreno Infante M. Panorámica de los ensayos clínicos en el cáncer de pulmón en la provincia de Holguín. Correo Científico Médico. oct-dic del 2013;17(4).
33. Bardelli Siena A. Cáncer: una nueva generación de terapias que atacan el foco del tumor. Elsevier. 26 diciembre 2015.
34. Fuenmayor J, Montano RF. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. terapia dirigida para tumores sólidos. Revista venezolana de oncologia. diciembre 2013;25(4):236-54.
35. Boekhout A, Beijnen J, Schellens J. Trastuzumab.The Oncologist. . New Engl J Med. 2011;16:800-10.
36. Berrocal A. La inmunoterapia del cáncer. Science. mayo 2015;13(25).
37. Strickler J, Hurwitz H. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. . The Oncologist. 2013;17:513-24.
38. Álvarez M. Inmunoterapia: un nuevo horizonte en el tratamiento del cáncer. DMedicina Septiembre de 2015 22.
39. Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. Arch Med Int Montevideo abril 2011;33(1).
40. Gofin J, Gofin R. Atención primaria orientada a la comunidad: un modelo de salud pública en la atención primaria. Revista Panamericana de Salud Pública. Actualizado 2012;2(3).
41. Palomo L. Ensayos clínicos en atención primaria, o la investigación a ras de suelo. Semergen. Actualizada 2013;27(9):466-8.
42. Fernández Fernández I, Gómez de la Cámara A, Casajuana Brunet J, Laporte Roselló J, Baena Díez J, Barceló Colomer N, et al. Capítulo 1. GICAP. EspañaConsultado:12 de febrero 2016
43. Beasley, Starfield B, Rosser W. Global Health and primary Care Research. J Am Board Fam Med,. 2007 Nov-Dec;20(6):518-26.
44. Fernández I. ¿Investigación en atención primaria? . Atencion Primaria. 2003;31:281-4.
45. Martín Uranga A. Proyecto BEST y nuevo RD. Ensayos Clínicos. Farmaindustria.Barcelona 26 enero del 2016. Available from: http://www.semfyc2014.com/readcontents.php?file=webstructure/amelia_martin_uranga.pdf
46. Emery J, Fallon Fergusan J. School of Primary, Aboriginal and Rural Health Care. PC4: The Primary Care Collaborative Cancer Clinical Trials Group Australia2016. Available from: http://www.pc4tg.com.au/.

47. Emery J, Trevena L, Mazza D, Fallon-Ferguson J, Shaw K, Williams B, et al. The role of primary and community-based healthcare professionals in early detection and follow-up in cancer care: a rapid review of best practice models. 2012.
48. Primary Care Collaborative Cancer Clinical Trials Group P. PC4 [Internet].; 2012 [citado 18 nov 2014 Available from: http://foundation.racgp.au/foundation/pc4/.
49. Care DoPH. Primary Care Clinical Trials Unit Oxford2011. Available from: http://www.phc.ox.ac.uk/research/clinical-trials.
50. Network PCR. An overview of the Primary Care Research Network 2012. Available from: http://www.crncc.nihr.ac.uk/about_us/pcrn/about_pcrn.
51. Research NIfH. The Primary Care Research Network March 2012. Available from: www.pcrn.org.uk.
52. Ribas B. La red de investigación en actividaes preventivas y promoción de la salud: un reto para la Atención Primaria. Atención Primaria. 2007 [citada Feb 2015]. ;39(12):633-5.
53. Segredo Pérez AM, Presno Labrador C, Fernández Días I, Gonzáles Cárdenas L. Alcance de la APS en el mundo 2012.
54. CENCEC. Registro Público de Ensayos Clínicos de Cuba [Internet] La Habana: CENCEC; 2015 [citado 13 Nov 2015. Available from: http://registroclinico.sld.cu/.
55. FDA. U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations-A Risk-Based Approach to Monitoring. WashigtonAug 2013. Available from: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf
56. Riquelme Abreu I, Álvarez Guerra S, González Hernández Z, Saborido Martín L. Clinical sites, a fundamental pillar for the quality of a clinical assay Revista Cubana de Farmacia. oct.-dic. 2014;48(4).
57. Álvarez Guerra S. Armonización de estándares de calidad para ensayos clínicos. Norma ISO 9001-Guía de Buena Práctica Clínica Rev Cubana Farm. jul-sept 2011;45(3).
58. Peña M, Rodríguez J, Álvarez S, Ballagas C, Pascual M, Fors M, et al. Estrategia para la preparación de unidades de salud en buenas prácticas clínicas. Rev Cubana de Invest Bioméd. 2013.
59. Peña Amador MD, Rodríguez Álvarez J, Álvarez Guerra S, Ballagas Flores C, Pascual López M, Fors López M, et al. Estrategia para la preparación de unidades de salud en buenas prácticas clínicas Rev Cubana de Investigaciones Biomédicas abril-junio 2013;32(2).
60. González Hernández Z, Álvarez Guerra S, Riquelme Abreu I. La auditoría interna y la calidad de la documentación de los ensayos clínicos en Cuba Rev Cubana Farm jul-sep 2013;47(3).
61. Marañón Cardonne T, Herrera Buch A, Calás Rosales M, Yurién Griñán Semanat D, Vaillant Loral L. Certificación en Buenas Prácticas Clínicas de un sitio clínico Rev Cubana Salud Pública. oct.-dic. 2014;40(4).
62. Pedroso Flaquet P. Investigación biomédica en seres humanos Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. sep-dic 2011;39(3).
63. Hernández Sampieri R, Hernández Collado C, Baptista Lucio P. Capítulo 9 Recolección de los datos cuantitativos. Metodología de la investigación. cuarta ed. México2006. p. 277-88.
64. Gracia J, Orrego C, Blasco JA. Evaluación de la implementación. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud Manual Metodológico.Infomed Red Telemática de Salud en Cuba; última actualización marzo del 2011.

65. Jiménez Paneque RE. Indicadores de calidad y eficiencia de los servicios hospitalarios una mirada actual. Revista Cubana de Salud Pública. última actualización marzo del 2012;30(1):17-36.
66. Saura R, Gimeno V, Blanco M, Colomer R, Serrano P, Acea B, et al. Desarrollo de indicadores de proceso y resultado y evaluación de la práctica asistencial oncológica. España: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
67. Rodríguez Taylor E, Hernández León C, Molano Vargas C, Berrio Berrio F, García González M. Guía para la confección de indicadores de gestión. Pública DAdlF, editor. Bogotá2012.

68. López Puig P, Torres Esperón M, Segredo Pérez A, Alonso Carbonell L, Martínez Trujillo N. Criterios e indicadores para la caracterización de la integración en el sistema nacional de salud Revista Cubana de Salud Pública. oct.-dic. 2011;37(4).
69. Arrieta Cerdán E, García Pérez S, Sarría Santamera A. Elaboración de indicadores compuestos de los procesos de manejo del paciente crónico y de la realización de programas de cribado de cáncer ginecológico en atención primaria. Madrid: Catálogo general de publicaciones oficiales; abril del 2014.
70. García Valdés M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica Rev Cubana de Investigaciones Biomédicas. 19 de noviembre 2012. .
71. Iljaz R, Megliè M, Svab I. Building consensus about eHealth in Slovene primary health care: Delphi study. . BMC Med Inform Decis Mak. 2011;11(25).
72. Steurer J. The Delphi method: an efficient procedure to generate knowledge. . Skeletal Radiol. 2011;40(8):959-61. .
73. Varela Ruiz M, Díaz Bravo L, García Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. Elsevier. 2012;1(2):90-5.
74. Sinha I, Smyth R, Williamson P. Using the Delphi technique to determine which outcomes to measure in clinical trials: recommendations for the future based on a systematic review of existing studies. . PLoS Med. 2011;8(1):1000-393. .
75. Rodríguez Perón J, Aldana Vilas L, Villalobos Hevia N. Método Delphi para la identificación de prioridades de ciencia e innovación tecnológica. Rev Cubana Med Milit 27 Dic 2011;39:3.
76. Hurtado de Mendoza Fernández S. Criterio de expertos.su procesamiento a través del Método Delphy Cuba2012. Available from: <a href="http://www.statcounter.com/
77. Cabero Almenara J, Infante Moro A. Empleo del método delphi y su empleo en la investigación en comunicación y educación. EDUTEC: Revista electrónica de Tecnología Educativa [Internet]. junio 2014.
78. Soares dos Santos D, Ribeiro Marta IE, Capellari Cárnio E, Urba de Quadros A, Mattar Cunha T, Campos de Carvalho E. Uso de un modelo experimental para estudio sobre el toque terapéutico1. Rev Latino-Am Enfermagem. ene.-feb 2013;21(1).
79. Anderson J, Taylor A. Effects of Healing Touch in Clinical Practice: A systematic review of randomizer clinical trials. J Holist Nurs. 2011;29(3):221-8.
80. Pizzanelli M, Ponzo J, Buglioli M, Toledo A, Casinelli M, Gómez A. Validación de Primary Care Assessment Tool (PCAT) en Uruguay. Rev Med Urug 2011;27(3):187–9.
81. Bueno de la Fuente G, Martínez Ávila D. Informe de resultados de la prueba piloto. marzo 2011.
82. Berra S, Hauser L, Audisio Y, Mántaras J, Nicora V, Celestina de Oliveira MM, et al. Validez y fiabilidad de la versión argentina del PCAT-AE para evaluar la atención primaria de salud. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(1).
83. International Conference for Harmonization (ICH). Harmonized Guideline. Integral Addendum to ICH E6(R1) Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). [Internet]. 11 jun 2015 [citado 13 Nov 2015]. Available from : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Addendum_Step2.pdf
84. OPS/OMS.Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas Clínicas: Documento para las Américas (2005). Perú, OPS. Available from: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf
85. Muñiz Roque A, Gandul Salabarría L, Pérez Charbonier C, Barceló Montiel Z, Fernández Corona BG, Presno MC, et al. Programa del médico y la enfermera de la familia. La Habana :ECIMED 2011. Available from: http://files.sld.cu/sida/files/2012/01/programa-medico-y-enfermera-2011-vigente.pdf.
86. MINSAP.Manual para la organización y funcionamiento del policlínico.La Habana, marzo 2010.

87. MINSAP. Carpeta metodológica de APS y medicina familiar. contrareferencia. Sdry, editor. Habana,Cuba2001.
88. SIUM. Ministerio de salud pública viceministerio de asistencia médica y social centro nacional de urgencias médicas. Composición del carro de paro para todas las instituciones. Habana.2010.
89. Uranga M. Datos del Proyecto BEST¿Por qué cuesta realizar un ensayo clínico en Atención Primaria? . XXXIV Congreso de la semFYG. 12 junio 2014 [citada 18 nov 2014].
90. Fernández Fernández I, Gómez de la Cámara A. Investigación en atención primaria: situación. Estado actual y perspectivas futuras de la investigación clínica en atención primaria. España2004 [citado 14 abril 2015].
91. Arnau de Bolós J, Brotons Cuixart C. La continuidad entre investigación clínica y práctica clínica en atención primaria. Estado actual y perspectivas futuras de la investigación científica en la Atención Primaria de Salud. España2006[citada 13 nov 2015].
92. Boerma T, Abou-Zahr C, Hansen P, Addai E. Monitoring and evaluation of health systems strengthening: An operational framework. WHO, editor. GenevaOctober 2010.
93. Lorenzo Monteagudo G, Martín Bauta Y, Ortiz Carrodeguas R, Torre Santos A, Cepeda Portales M, Crespo Franco J. Evaluacion de parametros de calidad de ensayos clinicos en el hospital “celestino hernandez robau”. 2010-2011. 2012.
94. Rodríguez Rivas M, Pérez Machín M, Méndez Triana R. El rol del farmacéutico en los ensayos clínicos: un factor imprescindible para la calidad de la investigación. Acta Médica del Centro. 2009 3(3).
95. Moesmann Madsen M, Halgreen Eiset A, Mackenhauer J, Odby A, Fynbo Christiansen C, Kurland L, et al. Selection of quality indicators for hospitalbased emergency care in Denmark, informed by a modified-Delphi process. Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2016;24(11).
96. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. PLoS One. 2011;6(6).
97. Ibáñez Solar J, Baile Ayensa J. Diseño y construcción de la Escala de Evaluación de Insatisfacción Corporal en Varones: estudio piloto con adolescentes. Psicología y Salud. enero-junio de 2014;24(1):131-8.

Anexos

ANEXOS

ANEXO 1.
GUIA DE ENTREVISTA ESTRUCTURADA

Objetivo: Determinar la disponibilidad de recursos humanos para conducir el Ensayo Clínico.

Procedimiento: La entrevista será realizada al Director de la institución, previa coordinación de la visita. En la misma se explicarán las características del ensayo, los objetivos que persigue y los beneficios que obtendrán los pacientes y la institución con la ejecución del mismo.

Nombre de la institución_____

Nombre del entrevistado_____

Cargo que ocupa_____

1. Usted está de acuerdo en que su institución participe en la conducción del ensayo clínico. Sí_____ No_____
2. Cuenta con los recursos humanos para enfrentar esta investigación. Marque con una X en caso positivo y refiera su nombre:
   __ Médico _____
   __Farmacéutico _____
   __Enfermero _____
   __Psicólogo _____
   __Especialista en Laboratorio Clínico _____
3. Estos especialistas podrán contar con el tiempo que les permita desarrollar las actividades propias del Ensayo Sí. _____ No _____

Instrumento de evaluación de la entrevista:

Se calculará el % de completamiento de cada equipo de investigación empleando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{No. de especialistas disponibles}}{\text{No de especialistas necesarios}} \times 100$$

ANEXO 2.
GUIA DE OBSERVACIÓN DOCUMENTAL PARA EVALUAR FORMACIÓN GENERAL DE LOS INVESTIGADORES

Objetivo: Determinar el nivel de formación general de los investigadores que conformarán los equipos de investigación básicos de las instituciones que participan en los ensayos clínicos.

Procedimiento: Se revisarán los currículos vitae de cada uno de los investigadores propuestos para conformar los equipos de investigación básicos (médico especialista en MGI, enfermero, farmacéutico, psicólogo y especialista en laboratorio clínico) de cada institución.

Nombre del Investigador_____

Cargo_____

Institución_____

4. Cantidad de años de experiencia en la especialidad _____
5. Cantidad de actividades de superación recibidas_____
6. Cantidad de eventos científicos en los que ha participado _____
7. Total de publicaciones_____

Instrumento de evaluación de la guía			
No. de la pregunta	Escala de valores	Porcentaje de cumplimiento (%)	Peso del ítem
1	Más de 2 años de experiencia	25	0,4
	Entre 2 y 1 año de experiencia	8	
	Menos de 1 año de experiencia	7	
2	Más de 5 cursos, entrenamientos o maestrías acumulados en los últimos 5 años	25	0,4
	Entre 5 y 3 cursos, entrenamientos o maestrías en los últimos 5 años	8	
	2 o menos cursos, entrenamientos o maestrías, acumulados en los últimos 5 años	7	
3	Más de 3 participaciones en los últimos 5	5	0,1
	Entre 3 y 2 participaciones de eventos	3	
	Menos de 2 participaciones en eventos	2	
4	Al menos 2 publicaciones en los últimos 5 años	5	0,1
	Entre 2 y 1 publicación en los últimos años	3	
	Ninguna publicación	2	
Porcentaje máximo a alcanzar	60		1

Para calcular el indicador se realizará la sumatoria de los porcentajes de cumplimiento otorgado a cada ítem. Luego se normalizará el resultado tomando 100% como valor máximo mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Porcentaje alcanzado} \times 100}{\text{Porcentaje máximo a alcanzar (60 \%)}}$$

Se evalúa como:

Formación adecuada	Mayor o igual a 70 %
Formación no adecuada	Menor de 70 %

ANEXO 3.
GUIA DE OBSERVACIÓN DOCUMENTAL PARA EVALUAR CAPACITACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS Y ONCOLOGÍA

Objetivo: Determinar el nivel de capacitación en ensayos clínicos de los investigadores que conformarán los equipos de investigación básicos de las instituciones que participan en los ensayos clínicos.

Procedimiento: Se revisarán los currículos vitae de cada uno de los investigadores propuestos para conformar los equipos de investigación básicos (médico especialista en MGI, enfermero, farmacéutico, psicólogo y especialista en laboratorio clínico) de cada institución.

Nombre del Investigador_____

Cargo_____

Institución_____

1. Existencia de evidencias de participación en ensayos clínicos. Sí_____ No_____
2. Existencia de evidencias de entrenamientos o cursos de capacitación en ensayos clínicos: Sí____ No_____
   Cantidad de cursos o entrenamientos en los últimos 5 años: _____
3. Evidencias de capacitación o entrenamiento en oncología Sí____ No____

Instrumento de evaluación de la guía			
No. de la pregunta	Escala de valores	Porcentaje de cumplimiento (%)	Peso del ítem
1	Sí	30	0,3
	No	0	
2	Al menos haber recibido 1 curso básico de ensayos clínicos y 1 de Buenas Prácticas Clínicas	30	0,4
	Al menos 1 curso de capacitación en Ensayos Clínicos	10	
	No haber recibido ningún curso de ensayos clínicos	0	
3	Sí	30	0,3
	No	0	
Porcentaje máximo a alcanzar	90		1

Para calcular el indicador se realizará la sumatoria de los porcentajes de cumplimiento otorgado a cada ítem. Luego se normalizará el resultado tomando 100% como valor máximo mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Porcentaje alcanzado} \times 100}{\text{Porcentaje máximo al alcanzar (90 \%)}}$$

Se evalúa como:

Capacitación en Ensayos Clínicos adecuada	Mayor o igual a 70 %
Capacitación en Ensayo Clínicos no adecuada	Menor de 70 %

ANEXO 4.
GUIA DE OBSERVACIÓN DIRECTA PARA EVALUAR CONSULTA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Objetivos: Determinar la disponibilidad y condiciones de los locales para la consulta y seguimiento de los pacientes incluidos en ensayos clínicos en cada una de las instituciones de atención primaria de salud.

Procedimiento:

Se visitarán las instituciones de APS propuestas para participar en el ensayo clínico previo aviso a la dirección de la entidad. Se realizará una reunión inicial con el director de la institución o un representante del mismo y el equipo de investigación propuesto. En dicho contacto se presentará el protocolo del ensayo clínico y se explicarán los objetivos de la visita. Posteriormente se realizará un recorrido por los locales de interés para evaluar el cumplimiento de los ítems necesarios para el cálculo del indicador.

Nombre de la institución: _____

Fecha de evaluación: _____

¿La institución cuenta con local para ser utilizado como consulta de ensayos clínicos? Sí_____ No_____

Si la respuesta es afirmativa, evalúe las condiciones del local mediante la siguiente guía.

Guía de observación directa							
Recursos	Estándar	Existencia	C	CP	I	NP	Observaciones
Mobiliario clínico							
camilla para examen físico	1						
Mobiliario no clínico							
Buro	1						
Archivo	1						CP: Archivo sin seguridad
Sillas	2						CP: 1 sola silla
Equipamiento							
Negatoscopio	1						
Esfigmomanómetro	1						
Pesa para adulto con tallímetro	1						CP: Ausencia de tallímetro
Termómetro	1						
Privacidad							
Higiene							
Limpieza de pisos, techo y mobiliario							CP: no limpieza de alguno de los elementos definidos
lavamanos							
jabón							
toalla							
iluminación							
ventilación							

Leyenda: C-Cumplido, CP-Cumplimiento Parcial, I-Incumplido, NP-No procede

Instrumento de evaluación de la Guía de observación							
			Porcentaje de cumplimiento (%)				
Recursos	Estándar	Existencia	C	CP	I	NP	Peso del ítem
Mobiliario clínico							
camilla para examen físico	1		10	0	0		0,1
Mobiliario no clínico							
Buró	1		7	0	0		0,2
Archivo	1		6	4	0		
Sillas	2		7	5	0		
Equipamiento							
Negatoscopio	1		10	0	0		0,4
Esfigmomanómetro	1		10	0	0		
Pesa para adulto con tallímetro	1		10	7	0		
termómetro	1		10	0	0		
Privacidad			10	0	0		0,1
Higiene							
Limpieza de pisos, techo y mobiliario			3	2	0		0,2
lavamanos			3	0	0		
jabón			3	0	0		
toalla			3	0	0		
iluminación			4	0	0		
ventilación			4	0	0		
TOTAL			100				1

Se consideran condiciones de la consulta

Adecuadas	Porcentaje mayor o igual a 70%
No adecuadas	Porcentaje menor que 70 %

ANEXO 5.
GUIA DE OBSERVACIÓN DIRECTA PARA EVALUAR LOCAL DE ADMINISTRACIÓN DE PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN

Objetivos: Determinar la disponibilidad y condiciones de los locales para la administración de productos en investigación a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de las instituciones de atención primaria de salud.

Procedimiento:

Se visitarán las instituciones de APS propuestas para participar en el ensayo clínico previo aviso a la dirección de la entidad. Se realizará una reunión inicial con el director de la institución o un representante del mismo y el equipo de investigación propuesto. En dicho contacto se presentará el protocolo del ensayo clínico y se explicarán los objetivos de la visita. Posteriormente se realizará un recorrido por los locales de interés para evaluar el cumplimiento de los ítems necesarios para el cálculo del indicador.

Nombre de la institución: _____

Fecha de evaluación: _____

¿La institución cuenta con local para administrar productos en investigación, así como permitir la observación de los pacientes? Sí_____ No_____

Si la respuesta es afirmativa, evalúe las condiciones del local mediante la siguiente guía.

Guía de observación directa							
Recursos	Estándar	Existencia	C	CP	I	NP	Observaciones
Mobiliario clínico							
Porta suero	2						CP: Existencia de solo 1 unidad, o mobiliario en mal estado
Sostenedor de frasco de suero	2						CP: Existencia de solo 1 unidad, o mobiliario en mal estado
Cama, camilla o silla adecuada para administración IV	2						CP: Existencia de solo 1 unidad, o mobiliario en mal estado
carro de cura	1						
Bandeja	1						
Mobiliario no clínico							
Buro	1						
Archivo	1						CP: Archivo sin seguridad
Sillas	2						CP: Existencia de solo 1 unidad, o mobiliario en mal estado
Equipamiento							
Esfigmomanómetro	1						
Pesa para adulto con tallímetro	1						CP: Ausencia de tallímetro
termómetro	1						
Privacidad							
Higiene							
Limpieza de pisos, techo y mobiliario							CP: Cuando no se cumple en alguno de los elementos definidos
Lavamanos							
Jabón							
Toalla							
Iluminación							
Ventilación							

Leyenda: C-Cumplido, CP-Cumplimiento Parcial, I-Incumplido, NP-No procede

Instrumento de evaluación de la Guía de observación							
Recursos	Estándar	Existencia	Porcentaje de cumplimiento (%)				Peso del ítem
Mobiliario clínico							
Portasuero	2		6	4	0		0,3
Sostenedor de frasco de suero	2		6	4	0		
Cama, camilla o silla adecuada para administración IV	2		6	4	0		
carro de cura	1		6	0	0		
Bandeja	1		6	0	0		
Mobiliario no clínico							
Buro	1		3	0	0		0,1
Archivo	1		3	2	0		
Sillas	2		4	2	0		
Equipamiento							
Esfigmomanómetro	1		10	0			0,3
Pesa para adulto con tallímetro	1		10	8			
termómetro	1		10	0			
Privacidad			10	0			0,1
Higiene							
Limpieza de pisos, techo y mobiliario			3	1	0		0,2
Lavamanos			3	0	0		
Jabón			3	0	0		
Toalla			3	0	0		
Iluminación			4	0	0		
Ventilación			4	0	0		

Se consideran condiciones de la consulta

Adecuadas	Porcentaje mayor o igual a 70%
No adecuadas	Porcentaje menor que 70 %

ANEXO 6.

GUIA DE OBSERVACIÓN DIRECTA PARA EVALUAR CARRO DE PARO

Objetivos: Determinar la disponibilidad carro de paro, así como el completamiento y condiciones del stock de paro en cada institución de atención primaria de salud que conduce ensayos clínicos.

Procedimiento:

Se visitarán las instituciones de APS propuestas para participar en el ensayo clínico previo aviso a la dirección de la entidad. Se realizará una reunión inicial con el director de la institución o un representante del mismo y el equipo de investigación propuesto. En dicho contacto se presentará el protocolo del ensayo clínico y se explicarán los objetivos de la visita. Posteriormente se realizará un recorrido por los locales de interés para evaluar el cumplimiento de los ítems necesarios para el cálculo del indicador.

Nombre de la institución: _____

Fecha de evaluación: _____

¿La institución cuenta con carro de paro? Sí_____ No_____

Si la respuesta es afirmativa, evalúe las condiciones del carro de paro mediante la siguiente guía.

Guía de observación directa							
Recursos	Estándar	Existencia	C	CP	I	NP	Observaciones
Medicamentos							
Epinefrina 1mg							CP: Cuando exista alguna unidad vencida
atropina 0.5 o 1 mg							
Lidocaína 2%							
Amiodarona 150 mg							
Bicarbonato Na 4 u 8%							
Suero fisiológico 0.9 %							
Ringer lactato							
Isuprel							
Dopamina							
Dobutamina							
Gluconato de Ca							
Equipamiento							
Monitor/desfibrilador	1						
Aspiradora	1						
Bolsa autoinflable y máscaras(reservorio opcional con conexión al O2)	1						
Laringoscopio	1						
Guía metálica	1						
Pinza Magyll	1						
Material gastable							
Pasta conductora							
Sondas de aspiración							
Guantes							
Cánula de Guedel							
Tubos endotraqueales							
Gasas y esparadrapo							
Jeringuillas para el Cuff							

Leyenda: C-Cumplido, CP-Cumplimiento Parcial, I-Incumplido, NP-No procede

Instrumento para la evaluación de la Guía							
Recursos	Estándar	Existencia	Porcentaje de cumplimiento (%)				Peso del ítem
			C	CP	I	NP	
Medicamentos							
Epinefrina 1mg			3	2	0		0,33
atropina 0.5 o 1 mg			3	2	0		
Lidocaína 2%			3	2	0		
Amiodarona 150 mg			3	2	0		
Bicarbonato Na 4 u 8%			3	2	0		
Suero fisiológico 0.9 %			3	2	0		
Ringer lactato			3	2	0		
Isuprel			3	2	0		
Dopamina			3	2	0		
Dobutamina			3	2	0		
Gluconato de Ca			3	2	0		
Equipamiento							
Monitor/desfibrilador	1		6	0	0		0,36
Aspiradora	1		6	0	0		
Bolsa autoinflable y máscaras	1		6	0	0		
Laringoscopio	1		6	0	0		
Guía metálica	1		6	0	0		
Pinza Magyll	1		6	0			
Material gastable							
Pasta conductora			3	0	0		0,31
Sondas de aspiración			5	0	0		
Guantes			4	0	0		
Cánula de Guedel			5	0	0		
Tubos endotraqueales			5	0	0		
Gasas y esparadrapo			4	0	0		
Jeringuillas para el Cuff			5	0	0		

Se consideran completamiento del stock de paro

Adecuado	Porcentaje mayor o igual a 70
No adecuadas	Porcentaje menor que 70

ANEXO 7.
GUIA DE OBSERVACIÓN DIRECTA PARA EVALUAR CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y DISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN

Objetivos: Evaluar las condiciones del local para el adecuado almacenamiento de los productos en investigación, así como los mecanismos para garantizar la disponibilidad del PI en las instituciones de atención primaria de salud.

Procedimiento:

Se visitarán las instituciones de APS propuestas para participar en el ensayo clínico previo aviso a la dirección de la entidad. Se realizará una reunión inicial con el director de la institución o un representante del mismo y el equipo de investigación propuesto. En dicho contacto se presentará el protocolo del ensayo clínico y se explicarán los objetivos de la visita. Posteriormente se realizará un recorrido por los locales de interés para evaluar el cumplimiento de los ítems necesarios para el cálculo del indicador.

Nombre de la institución: _____

Fecha de evaluación: _____

El local designado para el almacenamiento del PI será:

Almacén de medicamentos Sí____ No_____

Otro Sí___ No____ ¿Cuál?_____

El local de almacenamiento del producto en investigación cuenta con:

1. Acceso limitado: Sí___ No___
2. Refrigerador con acceso limitado: Sí____ No____
3. Existencia de archivo para la conservación segura de la información: Sí_____ No_____
4. Existencia de estantería que permita la organización de productos farmacéuticos empleados en la investigación: Sí_____ No_____
5. Mecanismos para el control del inventario: Sí____ No____
6. Termómetro para el control de la temperatura: Sí____ No____
7. Registro diario de temperatura del refrigerador: Sí____ No____
8. Existe plan de contingencia para caso de catástrofes o ausencia de fluido eléctrico: Sí____ No____
9. Mecanismos para garantizar la disponibilidad del PI: Sí____ No_____

Instrumento para la evaluación de la Guía de Observación			
No. de la pregunta	**Escala de valores**	**Porcentaje de cumplimiento (%)**	**Peso del ítem**
1	Local con acceso limitado	15	0,15
	Local sin acceso limitado	0	
2	Refrigerador con acceso limitado	15	0,15
	Refrigerador sin acceso limitado	0	
3	Existencia de archivo	4	0,04
	No existencia de archivo	0	
4	Existencia de estantería	5	0,05
	No existencia de estantería	0	
5	Existencia de Control del inventario	15	0,15
	No existencia de control del inventario	0	
6	Existencia de termómetro	6	0,06
	No existencia de termómetro	0	
7	Existencia de registro diario de temperatura	15	0,15
	No existencia de registro diario de temperatura	0	
8	Existencia de plan de contingencia	15	0,15
	No existencia de plan de contingencia	0	
9	Existencia de mecanismos para garantizar disponibilidad del PI	10	0,10
	No existencia de mecanismos para garantizar disponibilidad del PI	0	
Porcentaje máximo a alcanzar		100	1

Se considera:

Local Adecuado	Porcentaje mayor o igual a 70%
Local no adecuado	Porcentaje menor de 70%

ANEXO 8.
GUÍA DE OBSERVACIÓN DIRECTA PARA EVALUAR LABORATORIO CLÍNICO

Objetivo: Evaluar la condiciones de los laboratorios clínicos de las instituciones de atención primaria de salud que participan en ensayos clínicos

Procedimiento:

Se visitarán las instituciones de APS propuestas para participar en el ensayo clínico previo aviso a la dirección de la entidad. Se realizará una reunión inicial con el director de la institución o un representante del mismo y el equipo de investigación propuesto. En dicho contacto se presentará el protocolo del ensayo clínico y se explicarán los objetivos de la visita. Posteriormente se realizará un recorrido por los locales de interés para evaluar el cumplimiento de los ítems necesarios para el cálculo del indicador.

Guía de observación directa Laboratorio Clínico

Nombre de la institución _____

Fecha de evaluación: _____

Aspectos evaluados	Cumplimiento				Observaciones
	C	CP	I	NP	
Instalaciones					
Las condiciones de las instalaciones facilitan la adecuada realización de los ensayos					
Cuentan con locales adecuados para las diversas actividades					
Los locales se encuentran identificados, así como el acceso a los mismos					CP: Ausencia de uno de los elementos
Equipamiento					
Cuentan con el equipamiento necesario para enfrentar el ensayo					
Los equipos tienen sello/certificado de aptitud para el uso					CP: no tener el sello, pero sí el certificado
Cuentan con procedimientos y registros de utilización, calibración/verificación, limpieza y mantenimiento de los equipos					CP: ausencia de uno de los elementos
Documentación					
Cuenta con manual de técnicas y este posee las necesarias para el ensayo					CP: Cuentan con el manual pero no posee todas las necesarias para el ensayo
Realizan controles internos periódicos a las técnicas					
Cuentan con registro de recepción de pacientes					
Reactivos					
Cuentan con los reactivos necesarios para enfrentar el ensayo					CP: No cuentan con todos los reactivos
Los reactivos que reciben tienen certificado de calidad					CP: No todos los reactivos tienen certificación de calidad
Los reactivos se almacenan adecuadamente					

Leyenda: C-cumplido, CP-cumplimiento parcial, I-incumplido, NP-no procede

Instrumento para evaluar la guía de observación directa					
Aspectos evaluados	Porcentaje de cumplimiento (%)				Peso del ítem
	C	CP	I	NP	
Instalaciones					
Las condiciones de las instalaciones facilitan la adecuada realización de los ensayos	4	0	0		0,1
Cuentan con locales adecuados para las diversas actividades	3	0	0		
Los locales se encuentran identificado, así como el acceso a los mismos	3	2	0		
Equipamiento					
Cuentan con el equipamiento necesario para enfrentar el ensayo	10	0	0		0,3
Los equipos tienen sello/certificado de aptitud para el uso	10	7	0		
Cuentan con procedimientos y registros de utilización, calibración/verificación, limpieza y mantenimiento de los equipos	10	7	0		
Documentación					
Cuenta con manual de técnicas y este posee las necesarias para el ensayo	10	7	0		0,3
Realizan controles internos periódicos a las técnicas	10	0	0		
Cuentan con registro de recepción de pacientes	10	0	0		
Reactivos					
Cuentan con los reactivos necesarios para enfrentar el ensayo	10	7	0		0,3
Los reactivos que reciben tienen certificado de calidad	10	7	0		
Los reactivos se almacenan adecuadamente	10	0	0		
TOTAL	100				1

Se evalúa como condiciones del laboratorio clínico:

Adecuadas	Porcentaje mayor o igual a 70
No adecuadas	Porcentaje menor de 70

ANEXO 9.
CUESTIONARIO: SELECCIÓN DE EXPERTOS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS INDICADORES DE EVALUACIÓN

Estimado colega:

Estamos interesados en su participación como integrante en un panel de expertos para la validación de indicadores de conducción de ensayos clínicos en Atención Primaria de Salud. Para dicha validación será empleado el método de Criterio de Expertos, por lo que se requiere que usted realice una autovaloración de su nivel de conocimiento en la temática. Con este fin, le pedimos que complete los siguientes cuestionarios. Le agradecemos de antemano su colaboración.

1. Por favor, marque con una **X** el valor que se corresponde con su grado de conocimiento sobre el tema: "conducción de ensayos clínicos en Atención Primaria de Salud" (1 se corresponde con el valor mínimo y 10 con el máximo)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2. Marque con una **X** su nivel de argumentación o fundamentación sobre dicho tema

Fuentes de argumentación o fundamentación	**Alto**	**Medio**	**Bajo**
Análisis teóricos realizados por usted			
Su experiencia obtenida			
Trabajos de autores nacionales			
Trabajos de autores extranjeros			
Su conocimiento del estado del problema en el extranjero			
Su intuición			

ANEXO 10.
CUESTIONARIO PARA LA VALIDACIÓN DE LOS INDICADORES DE EVALUACIÓN

Estimado colega:

A continuación sometemos a su consideración una serie de indicadores y sus respectivos instrumentos de medición, con vistas a someterlos al proceso de validación que posibilite su empleo en la evaluación de la conducción de ensayos clínicos oncológicos en Atención Primaria de Salud. Con este objetivo, le sugerimos seguir las siguientes instrucciones:

- Lea cuidadosamente los indicadores e instrumentos a evaluar en cada una de las secciones del cuestionario
- A continuación, indique que tan bien considera usted que el indicador y su instrumento de medición, son adecuados para la evaluación de cada criterio.
- Para evaluar utilice la siguiente escala

1. Inadecuado
2. Poco adecuado
3. Adecuado
4. Bastante adecuado
5. Muy adecuado

Cualquier observación sobre su acuerdo o discrepancia sobre cada indicador, o el instrumento de evaluación correspondiente, puede expresarlo en la columna de observaciones. Si considera pertinente agregar otros indicadores puede hacerlo en la tabla.

Le agradecemos de antemano su colaboración.

Nombre_____ Institución_____ Cargo_____

Categoría Científica_____

Criterio	**Indicador**	**Evaluación**					**Observaciones**
		Inadecuado	**Poco adecuado**	**Adecuado**	**Bastante adecuado**	**Muy adecuado**	
Indicadores de estructura							
1. Disponibilidad de personal calificado para la conducción del ensayo	Porcentaje de equipos de investigación completos						
2. Formación general de los investigadores	Porcentaje de investigadores con formación general adecuada						
3. Capacitación de los investigadores en Ensayos Clínicos	Porcentaje de investigadores capacitados en ensayos clínicos						
4. Capacitación de investigadores responsables en el manejo del paciente oncológico y cuidados paliativos	Porcentaje de investigadores capacitados en manejo del paciente oncológico						
5. Disponibilidad de consulta para la evaluación pacientes en Ensayo Clínico	Porcentaje de instituciones con local de consulta de EC						
6. Disponibilidad de local para administración de productos en EC	Porcentaje de instituciones con local para administración de productos en EC.						

Criterio	Indicador	Evaluación					Observaciones
		Inadecuado	Poco adecuado	Adecuado	Bastante adecuado	Muy adecuado	
7. Condiciones de la Consulta de Ensayos Clínicos	Porcentaje de consultas acondicionadas adecuadamente						
8. Condiciones del local para la administración de productos en Ensayo Clínico	Porcentaje de locales para administración de productos en ensayo clínico acondicionadas adecuadamente						
9. Disponibilidad de carro de paro	Porcentaje de instituciones con carro de paro disponible						
10. Completamiento y condiciones del stock de paro	Porcentaje de carros de paro con stock completo						
11. Condiciones adecuadas de almacenamiento del PI	Porcentaje de farmacias con condiciones adecuadas para el almacenamiento del PI						
12. Condiciones para realización de exámenes de laoratorio clínico	Porcentaje de laboratorios clínicos con condiciones adecuadas						

Criterio	Indicador	Evaluación					Observaciones
		Inadecuado	Poco adecuado	Adecuado	Bastante adecuado	Muy adecuado	
Indicadores de Proceso							
1. Aprobación ética	Tiempo de aprobación ética del protocolo						
2. Reclutamiento e inclusión	Tasa de inclusión						
	Velocidad de inclusión						
3. Cumplimiento del cronograma	Porcentaje de cumplimiento de las evaluaciones por paciente.						
4. Retención	Porcentaje de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario.						
5. Reporte de eventos adversos serios	Porcentaje de eventos adversos serios reportados						
6. Manejo del PI	Porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada						
7. Mantenimiento de condiciones para la conducción del EC.	Estabilidad del equipo básico de investigación						

Criterio	Indicador	Evaluación					Observaciones
		Inadecuado	Poco adecuado	Adecuado	Bastante adecuado	Muy adecuado	
Indicadores de resultados							
1. Cobertura de municipios que conducen el ensayo clínico	Porcentaje de municipios que conducen el ensayo clínico						
2. Publicaciones	Porcentaje publicaciones anuales						
3. Presentación de resultados en eventos científicos	Porcentaje de eventos científicos anuales						
4. Cobertura lograda con las actividades de capacitación	Porcentaje de recursos humanos capacitados en Ensayos Clínicos						
5. Cobertura lograda con las actividades de promoción	Porcentaje de participación en actividades de promoción.						
6. Supervivencia	Supervivencia a la inclusión en el EC						
7. Satisfacción de pacientes con los servicios	Porcentaje de satisfacción de pacientes con los servicios						

Criterio	Indicador	Evaluación					Observaciones
		Inadecuado	Poco adecuado	Adecuado	Bastante adecuado	Muy adecuado	
8. Satisfacción de cuidadores con los servicios	Porcentaje de satisfacción de los cuidadores con los servicios						
9. Calidad de Vida	Porcentaje de pacientes con Calidad de Vida “BUENA”						

Por favor, complete la tabla si considera pertinente la adición de otro indicador

Criterio	Indicador	Observaciones

ANEXO11.

Tabla 1. Listado de indicadores de evaluación de estructura y procesos basados en aspectos contenidos en la Regulación 165, 2000 del CECMED: "Buenas Prácticas Clínicas en Cuba".

Área 3. Comité de ética de investigación/Comité de ética de revisión (CEI/CER)		
Aspectos de la regulación	**Indicadores**	**Método de medición**
3.1. Responsabilidades		
3.1.2 El CEI/CER debe revisar una proposición de ensayo clínico en un tiempo razonable y debe documentar sus puntos de vista en un escrito identificando claramente en el ensayo y haciendo constar los documentos revisados y sus fechas.	• Tiempo de aprobación ética del protocolo	Revisión de registros
Área 4. Investigador		
Aspectos de la regulación	Indicadores	Método de medición
4.1. Calificación del investigador y acuerdos		
4.1.1 El (los) investigador (es) deben ser aptos por su formación académica, adiestramiento y experiencia para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio.	• Porcentaje de investigadores con formación general adecuada • Porcentaje de investigadores capacitados en Ensayos Clínicos	Entrevista estructurada/Revisión documental
4.2 Recursos apropiados		
4.2.1. El investigador debe ser capaz de demostrar un potencial para el reclutamiento del número requerido de sujetos adecuados durante el periodo previsto de selección.	• Tasa de inclusión • Velocidad de inclusión	Revisión de registros/Auditoría

4.2.3 Debe tener disponible un número suficiente de personal calificado e instalaciones adecuadas para la conducción prevista del estudio con el objetivo de conducir este de manera apropiada y segura.	• Porcentaje de equipos de investigación completos • Estabilidad del equipo básico de investigación	Entrevista estructurada
4.3. Asistencia médica a sujetos en ensayo		
4.3.1 Un médico calificado, que sea un investigador o sub-investigador del estudio debe ser responsable de todas las decisiones médicas relacionadas con el estudio.	• Porcentaje de investigadores capacitados en manejo del paciente oncológico	Entrevista estructurada/revisión de registros
4.3.4 Aunque un sujeto no está obligado a dar razones para abandonar prematuramente un ensayo, el investigador debe hacer un esfuerzo razonable para averiguar las razones, siempre respetando completamente los derechos del sujeto	• Porcentaje de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario	Revisión de registros
4.5 Cumplimiento del Protocolo		
4.5.1 El investigador/institución deben conducir el estudio de acuerdo con el Protocolo acordado con el Patrocinador y, si fuera necesario, por la (s) autoridad (es) regulatorias y al que se le otorgo opinión favorable por parte del CEI. 4.5.2. El investigador deberá documentar y explicar cualquier desviación del protocolo aprobado.	• Porcentaje de cumplimiento de las evaluaciones por paciente	Auditoría

4.6 Productos en investigación		
4.6.3 El investigador/institución y un farmacéutico u otra persona apropiada que sea designada deberá mantener los registros de entrega del producto al sitio de estudio, el inventario en el sitio, el uso de cada sujeto y la devolución al patrocinador, o disposición alterna del (los) medicamentos sin visar. Los investigadores deben mantener los registros que documenten adecuadamente que se les proporciono a los sujetos las dosis especificadas por el Protocolo y conciliar todo el (los) PI que recibió del patrocinador.	• Porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada	Auditoría
Área 5. Institución		
Aspectos	Criterios e indicadores	
	Enunciado	Método de medición
5.2. Recursos apropiados		
5.2.1 La institución debe conocer y hacer cumplir las BPC y requisitos regulatorios vigentes, así como permitir la monitorización y auditoria por parte del promotor, y la inspección por parte de las autoridades regladoras 5.2.1.La institución debe garantizar que el investigador disponga de suficiente tiempo para realizar adecuadamente el ensayo y completarlo en el periodo establecido	• Porcentaje de instituciones con local de consulta de EC • Porcentaje de instituciones con local para administración de productos en EC • Porcentaje de consultas acondicionadas adecuadamente • Porcentaje de locales para administración de productos en EC acondicionadas	Observación directa

5.2.3. La institución debe asegurarse que el investigador tenga disponible un número adecuado de personas calificadas y las facilidades necesarias para realizar el ensayo correctamente, con seguridad y en la duración prevista.	adecuadamente • Porcentaje de farmacias con condiciones adecuadas para el almacenamiento del PI • Porcentaje de laboratorios clínico con condiciones adecuadas	
5.3 Asistencia médica de los sujetos en el ensayo		
5.3.2 La institución debe asegurarse de que, durante y después de la participación de un sujeto en el ensayo, se le dé un tratamiento adecuado ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo anomalías de valores de laboratorio clínicamente significativas relacionadas con el ensayo.	• Porcentaje de instituciones con carro de paro disponible • Porcentaje de carros de paro con stock completo • Porcentaje de eventos adversos serios reportados	Observación directa

ANEXO 12.
TABLA 2. INDICADORES PARA LA EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD (PRIMERA RONDA).

Criterio	Definición	Escala de valores	Indicador	estándar
Recursos humanos				
Disponibilidad de personal calificado para la conducción del EC	Equipo de investigación básico conformado por: investigador responsable, enfermera, farmacéutico, psicólogo	Adecuado: Cuando el 100% de los equipos cumplen con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 1. Guía de Entrevista estructurada	**1. Porcentaje de equipos de investigación completos** No. de equipos de investigación completos / No. total de equipos de investigación x100	100%
Formación general de los investigadores	Que los integrantes del equipo de investigación básico tengan la formación que les permita cumplir adecuadamente con sus responsabilidades en el EC con relación a: años de experiencia, cursos de postgrado, entrenamiento o diplomado relacionados con la especialidad recibidos y participación en eventos científicos.	Adecuado: Cuando el 100% de los investigadores obtienen un porcentaje mayor o igual a 70 No adecuado: Cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 2. Guía de observación documental.	**2. Porcentaje de investigadores con formación general adecuada** No. de investigadores con formación adecuada / No total de investigadores x100	100%

Capacitación de los investigadores en EC .	Que los investigadores que conforman el equipo de investigación básico en APS, hayan recibido al menos 1 curso relacionado con EC	Adecuado: Cuando el 100% de los investigadores cumplen con el estándar No adecuado: Cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 3. Guía de observación documental	**3. Porcentaje de investigadores capacitados en Ensayos Clínicos** No. de investigadores que hayan recibido 1 curso relacionado con Ensayos Clínicos / No total de investigadores que participan en El ensayo en APS x 100	100%
Capacitación de investigadores responsables en el manejo del paciente oncológico y cuidados paliativos	Que los investigadores responsables hayan recibido capacitación en manejo del paciente oncológico y cuidados paliativos	Adecuado: cuando el 100% de los investigadores responsables estén capacitados en las temáticas No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 3. Guía de observación documental	**4. Porcentaje de investigadores capacitados en manejo del paciente oncológico** No de investigadores responsables capacitados en manejo del paciente oncológico / No total de investigadores responsables x 100	100%
Recursos materiales de la institución para la conducción del EC				
Disponibilidad de consulta para la evaluación de pacientes en Ensayo Clínico	Que cada institución cuente con un local de consulta para la evaluación del paciente en EC por el médico	Adecuado: cuando el 100% de las instituciones cuentan con local No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 4. Guía de observación directa.	**5. Porcentaje de instituciones con local de consulta de EC** No. de instituciones con local de consulta / No. total de instituciones que conducen el Ensayo Clínico x100	100%

Disponibilidad de local para administración de productos en Ensayo Clínico	Que cada institución cuente con un local para la administración de los productos en ensayo clínico	Adecuado: cuando el 100% de las instituciones cuentan con local No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 5. Guía de observación directa	**6. Porcentaje de instituciones con local para administración de productos en EC** No. de instituciones con local de administración / No. total de instituciones que conducen el Ensayo Clínico x100	100%
Condiciones de la Consulta de Ensayos Clínicos	Que cada consulta cuente con: mobiliario clínico, no clínico, equipamiento, privacidad e higiene adecuadas.	Adecuado: cuando el 100% de las consultas obtienen un porcentaje mayor o igual a 70. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 4. Guía de observación directa	**7. Porcentaje de consultas acondicionadas adecuadamente** No. de consultas con condiciones adecuadas / No. total de consultas necesarias x 100	100%
Condiciones del local para la administración de productos en Ensayo Clínico	Que cada local cuente con: mobiliario clínico, no clínico, equipamiento, privacidad e higiene adecuados	Adecuado: cuando el 100% de las consultas obtienen un porcentaje mayor o igual a 70. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 5. Guía de observación directa.	**8. Porcentaje de locales para administración de productos en ensayo clínico acondicionadas adecuadamente** No. de locales para administración de Productos en ensayo clínico con condiciones adecuadas / No. total de locales x 100	100%
Disponibilidad de carro de paro	Que cada consulta posea en ella o en su cercanía, un carro paro que permita el adecuado manejo de las urgencias médicas que pudiesen tener lugar tras la administración del PI	Adecuado: Cuando el 100% de las consultas cuentan con carro de paro No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 6. Guía de Observación directa.	**9. Porcentaje de instituciones con carro de paro disponible** No de consultas con carro de paro / No total de consultas x 100	100%

Completamiento y condiciones del stock de paro	Que cada stock de paro contenga: Medicamentos, equipamiento y material gastable requerido	Adecuado: cuando el 100% de los carros de paro obtienen un porcentaje mayor o igual a 70. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 6. Guía de Observación directa	**10. Porcentaje de carros de paro con stock completo** No. de carros de paro con stock Completo / No. total de carros de paro x 100	100 %
Condiciones adecuadas de almacenamiento del PI	Que la farmacia cuente con acceso limitado, un refrigerador con acceso limitado para el almacenamiento del PI y exista un termómetro verificado en el mismo para controlar la temperatura. Que exista el registro diario de temperatura del refrigerador, así como un plan de contingencia para situaciones especiales.	Adecuado: cuando el 100% de las farmacias obtienen un porcentaje mayor o igual a 70. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 7. Guía de Observación directa.	**11. Porcentaje de farmacias con condiciones adecuadas para el almacenamiento del PI** No. de farmacias con condiciones adecuadas / No. total de farmacias x100	100%
Condiciones para realización de exámenes de laboratorio clínico	Que los laboratorios clínicos cuenten con instalaciones, equipamiento, documentación y reactivos para realizar los exámenes de laboratorio previstos en los protocolos de EC	Adecuado: cuando el 100% de los laboratorios obtienen un porcentaje mayor o igual a 70. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 8. Guía de observación directa.	**12. Porcentaje de laboratorios clínico con condiciones adecuadas** No. de laboratorios con condiciones adecuadas / No. total de laboratorios x100	100%

Evaluación de la estructura

Criterio	**Escala de valores**
Aceptable.	Cuando el 70 % o más de los indicadores cumplieron con el estándar.
No aceptable	Cuando menos del 70 % de los indicadores cumplieron con el estándar.

Dimensión Proceso

Criterio	Definición	Escala de valores	Indicador	Estándar
Aprobación ética	Una vez recibido el protocolo el CEI contará con un término de 30 días hábiles para emitir un dictamen sobre el cumplimiento de aspectos éticos en la investigación.	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuada: cuando no se cumple lo anterior	**1. Tiempo de aprobación ética del protocolo** Fecha del dictamen del CEI – Fecha de envío del protocolo al CEI	80 % de los sitios con 30 días hábiles o menos
Reclutamiento e inclusión	Que se logre la inclusión de la cantidad de pacientes previstos en 1 año, para cumplir los objetivos del EC	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**2. Tasa de inclusión** No. pacientes incluidos en el EC en la provincia en 1 año / No pacientes previstos a incluir en el EC en la provincia en 1 año x100	90 % de pacientes previstos/ año
	Que se logre la inclusión del número de pacientes previstos a incluir por mes en la provincia	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**3. Velocidad de inclusión** No. de pacientes incluidos en el EC/Mes en la provincia	90% de pacientes previstos /mes
Cumplimiento del cronograma	Que cada paciente cumpla con el cronograma de las evaluaciones que se corresponden con las variables que sustentan los objetivos primarios del estudio Ej: administraciones del PI, Encuestas de Calidad de Vida, Evaluaciones.	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**4. Porcentaje de cumplimiento de las evaluaciones por paciente** No. evaluaciones cumplidas por paciente / No. Administraciones previstas por paciente Según cronograma del EC x 100	Se definirá para cada protocolo según el tipo de variable a evaluar

Retención	Que los pacientes incluidos en el ensayo clínico no abandonen el tratamiento de forma voluntaria.	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**5. Porcentaje de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario** No de interrupciones de tto por abandono Voluntario x 100 No. total pctes incluidos en el EC	20%
Reportes de eventos adversos serios	Que todos los eventos adversos serios sean reportados al promotor, y la agencia reguladora según especificaciones del protocolo y regulaciones aplicables.	Adecuado: Cuando el 100% de los sitios clínicos cumplen con el estándar en la provincia No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**6. Porcentaje de eventos adversos serios reportados** No. de eventos adversos serios reportados x 100 No. de eventos serios que tienen lugar en Cada sitio clínico	90 %
Manejo del PI	Que las carpetas del farmacéutico contengan la documentación que permita la adecuada conducción del ensayo	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**7. Porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada** No. Carpetas del Farmacéutico con calidad adecuada x100 No. total de sitios clínicos	100%
Mantenimiento de condiciones para la conducción del EC	Que el personal que integra el equipo de investigación básico se mantenga estable durante el año	Adecuado:cuando en 100% de los sitios de investigacion cumplen con el estándar No adecuado: no cumplimiento de lo anterior	**8. Estabilidad del equipo básico de investigación** No. de cambios de los integrantes del equipo de investigación/año	70 %

Evaluación de los procesos

Criterio	**Escala de valores**
Aceptable.	Más del 70 % de los indicadores cumplieron con el estándar.
No aceptable	Menos del 70 % de los indicadores cumplieron con el estándar.

Dimensión Resultados.

Criterio	Definición	Escala de valores	Indicador	Estándar
Cobertura de municipios que conducen el ensayo clínico	Que al menos 1 policlínico por municipio conduzca el ensayo clínico en cada provincia del país	Adecuado: Un policlínico por municipio que conduzca el EC No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**1. Porcentaje de municipios que conducen el Ensayo Clínico** No. de policlínicos que conducen el EC En la provincia / No. de municipios de la provincia x 100	100% de municipios con al menos 1 policlínico que conduzca el EC
Publicaciones	Publicaciones acerca de Ensayos Clínicos en APS aparecidas en un año en revistas de alcance provincial, nacional o internacional	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**2. Porcentaje de publicaciones anuales** No. Publicaciones / No. Sitios de investigación De la provincia x 100	100%
Presentación de resultados en eventos científicos	Que sean presentados los resultados de los ensayos clínicos conducidos en APS en la provincia en eventos científicos, previa autorización del centro promotor	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**3. Porcentaje de Eventos científicos anuales** No. de trabajos presentados en eventos científicos en 1 año / No. De investigadores/sitio de investigación x 100	60%
Cobertura lograda con las actividades de capacitación	Que todo el personal de APS que forma parte del equipo de investigación de cada ensayo esté capacitado en Ensayos Clínicos	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**4. Porcentaje de recursos humanos capacitados en Ensayos Clínicos** No. de personas capacitadas / No. de personas que necesitan capacitación en EC en la provincia. x 100	80%

Criterio	Definición	Escala de valores	Indicador	Estándar
Cobertura lograda con las actividades de promoción	Que todo el personal convocado a participar en las actividades participe en las mismas	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**5. Porcentaje de participación en actividades de promoción** No. de participantes en actividades De promoción en la provincia / No. de personas convocadas a participar En actividades de promoción en la provincia x 100	80%
Supervivencia	Supervivencia a la inclusión de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Se calculan la media y mediana del grupo de tratamiento.	Adecuado: cuando el 70% o más de los pacientes cumplen con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**6. Supervivencia a la inclusión en el EC** Fecha de Ultima Noticia/Fallecimiento – Fecha de inclusión en EC	Se definirá según protocolo especifico
Satisfacción de pacientes con los servicios	Que los pacientes incluidos en los ensayos se encuentren satisfechos con los servicios recibidos en el centro de salud	Adecuado: cuando el 100% de las encuestas tengan resultados “Bien”, “Muy bien” o “Excelente”. No adecuado: Cuando no se cumpla lo anterior	**7. Porcentaje de satisfacción de pacientes con los servicios** Σ de resultados de cada ítem evaluado / No. De ítems avaluados x100	Nivel de satisfacción “Bueno”
Satisfacción de cuidadores con los servicios	Que los cuidadores incluidos en los ensayos se encuentren satisfechos con los servicios recibidos en el centro de salud	Adecuado: cuando el 100% de las encuestas tengan resultados “Bien”, “Muy bien” o “Excelente”. No adecuado: cuando no se cumpla lo anterior	**8. Porcentaje de satisfacción de los cuidadores con los servicios** Σ de resultados de cada ítem evaluado / No. De ítems avaluados x100	Nivel de satisfacción “Bueno”

Calidad de Vida	Que los pacientes incluidos en ensayos clínicos muestren buenos niveles de calidad de vida	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**9. Porcentaje de pacientes con encuestas calidad de vida "BUENA"** No. pacientes con Calidad de Vida "BUENA" / No. total de pacientes evaluados X100	80%

Evaluación de los resultados

Criterio	**Escala de valores**
Aceptable.	Cuando el 70 % o más de los indicadores cumplieron con el estándar.
No aceptable	Cuando menos del 70 % de los indicadores cumplieron con el estándar.

ANEXO 13.
TABLA 3. INDICADORES PARA LA EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD (INDICADORES FINALES).

Dimensión estructura

criterio	Definición	Escala de valores	Indicador	estándar
Recursos humanos				
Disponibilidad de personal necesario para conducir el ensayo clínico	Se considera equipo de investigación básico completo cuando lo conforman: investigador responsable, enfermera, farmacéutico, sicólogo y especialista en laboratorio clínico	Adecuado: cuando el equipo básico de trabajo está completo No adecuado: cuando falta 1 o más integrantes del equipo Ver Anexo 1. Guía de entrevista estructurada	**1. Porcentaje de equipos de investigación completos** No. de equipos de investigación completos ——————————— x100 No. total de equipos de investigación del ensayo clínico en la provincia	80% de los equipos con completamiento adecuado
Disponibilidad de tiempo para la investigación	Que todos los integrantes del equipo cuenten con un fondo de tiempo para dedicarse al trabajo en el EC	Adecuado: cuando el 100% de los investigadores del equipo tienen fondo de tiempo para trabajar en el ensayo. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior.	**2. Porcentaje de equipos con tiempo disponible para la investigación** No. de equipos con tiempo disponible para la investigación ——————————— x100 No. total de equipos de investigación del ensayo clínico en la provincia	70% de los equipos con tiempo disponible para la investigación
Formación general de los investigadores	Que los integrantes del equipo de investigación básico tengan la formación que les permita cumplir adecuadamente con sus responsabilidades en el EC con relación a: años de experiencia, cursos de	Adecuado: Cuando el investigador obtenga un porcentaje ≥70 % No adecuado: Cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 2. Guía de	**3. Porcentaje de equipos con investigadores de adecuada formación general** No. de equipos de con investigadores con adecuada formación general ——————————— x100 No. total de total de equipos de investigación en el EC en la provincia	Equipos con el 80% o más de los investigadores con adecuada formación general

	postgrado, entrenamiento o diplomado relacionados con la especialidad recibidos y participación en eventos científicos.	observación documental.		
Capacitación en EC y oncología de los investigadores del equipo .	Que los investigadores que conforman el equipo de investigación básico en APS hayan recibido capacitación o entrenamiento en EC	Adecuado: Cuando el investigador obtenga un porcentaje ≥70% No adecuado: Cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 3. Guía de observación documental.	**4. Porcentaje equipos con investigadores con adecuada capacitación en EC y oncología** No. de equipos con investigadores con adecuada capacitación en EC / No total de equipos de investigación en el EC en la provincia x 100	Equipos con 80% o más de los investigadores capacitados en EC y oncología.
Recursos materiales de la institución para la conducción del EC				
Disponibilidad de consulta para la evaluación pacientes en Ensayo Clínico	Que cada institución cuente con un local de consulta para la evaluación del paciente en EC por el médico	Adecuado: cuando la institución cuenta con local para la evaluación de pacientes No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 4. Guía de observación directa.	**5. Porcentaje de instituciones con local de consulta de EC** No. de instituciones con local de consulta / No. total de instituciones que conducen el Ensayo Clínico en la provincia x100	100% de las instituciones con consulta de EC
Disponibilidad de local para administración de productos en EC	Que cada institución cuente con un local para la administración de los productos en EC	Adecuado: cuando la institución cuenta con local para la administración del PI No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 5. Guía de observación directa	**6. Porcentaje de instituciones con local para administración de productos en EC** No. de instituciones con local de administración / No. total de instituciones que conducen el EC en la provincia x100	100% de las instituciones con local para administración de PI

Condiciones de la Consulta de Ensayos Clínicos	Que cada consulta cuente con el mobiliario clínico, no clínico y el equipamiento básico general, así como la privacidad, higiene ambiental y condiciones para mantener la higiene personal apropiada.	Adecuado: cuando la consulta obtiene un porcentaje mayor o igual a 70. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 4. Guía de observación directa.	**7. Porcentaje de consultas acondicionadas adecuadamente** No. de consultas con condiciones adecuadas / No. total de instituciones que conducen el Ensayo Clínico en la provincia x 100	80% de las instituciones con consultas acondicionadas adecuadamente
Condiciones del local para la administración de productos en Ensayo Clínico	Que cada local cuente con: mobiliario clínico, no clínico, equipamiento, privacidad e higiene adecuados	Adecuado: cuando el 100% de las consultas obtienen un porcentaje mayor o igual a 70. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 5. Guía de observación directa	**8. Porcentaje de locales para administración de productos en ensayo clínico acondicionados adecuadamente** No. de locales para administración de Productos en ensayo clínico con condiciones adecuadas / No. total de instituciones que conducen el Ensayo Clínico en la provincia x 100	80% de las instituciones con locales acondicionados adecuadamente
Disponibilidad de carro de paro	Que institución cuente con carro de paro disponible para el adecuado manejo de las urgencias médicas o eventos adversos que pudiesen tener lugar tras la administración del PI	Adecuado: Cuando el 100% de las instituciones cuentan con carro de paro No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 6. Guía de Observación directa	**9. Porcentaje de instituciones con carro de paro disponible** No de instituciones con carro de paro / No total de instituciones que conducen en Ensayo clínico en la provincia x 100	100% de instituciones con carro de paro

Completamiento y condiciones del stock de paro	Que cada stock de paro contenga: Medicamentos, equipamiento y material gastable requerido.	Adecuado: cuando el 100% de los carros de paro obtienen un porcentaje mayor o igual a 70 No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 6. Guía de Observación directa.	**10. Porcentaje de carros de paro con stock completo** No. de carros de paro con stock Completo _____ x 100 No. total de instituciones que conducen El Ensayo Clínico en la provincia	80 % instituciones con carros de paro con completamiento adecuado
Condiciones adecuadas de almacenamiento del PI	Que el local de almacenamiento cuente con los requerimientos necesarios para la adecuada conservación del PI	Adecuado: cuando el local de almacenamiento del PI obtiene un porcentaje ≥70. No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 7. Guía de Observación directa.	**11. Porcentaje de locales con condiciones adecuadas para el almacenamiento del PI** No. de locales con condiciones adecuadas para almacenar el PI _____ x100 No. total de instituciones que conducen El ensayo clínico en la provincia	80% de instituciones con locales adecuados para el almacenamiento del PI
Condiciones para realización de exámenes de laboratorio clínico	Que los laboratorios clínicos cuenten con el instalaciones, equipamiento, documentación y reactivos para realizar adecuadamente los exámenes de laboratorio previstos en los protocolos de ensayos clínicos	Adecuado: cuando el laboratorio obtiene un porcentaje ≥ 70 No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver anexo 8. Guía de observación directa	**12. Porcentaje de laboratorios clínico con condiciones adecuadas** No. de laboratorios con condiciones adecuadas x100 No. total de instituciones que conducen El ensayo clínico en la provincia	80% de instituciones con condiciones para realización de exámenes de laboratorio clínico

Evaluación de la estructura

Criterio	**Escala de valores**
Adecuada.	Cuando el 70 % o más de los indicadores cumplieron con el estándar.
No adecuada	Cuando menos del 70 % de los indicadores cumplieron con el estándar.

Dimensión Proceso

Criterio	Definición	Escala de valores	Indicador	Estándar
Aprobación ética	Una vez recibido el protocolo o la modificación del mismo el CEI contará con un término de 30 días hábiles para emitir un dictamen sobre el cumplimiento de aspectos éticos en la investigación.	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuada: cuando no se cumple lo anterior	**1. Tiempo de aprobación ética del protocolo** Fecha del dictamen del CEI – Fecha de recepción del protocolo por el CEI	80 % de los sitios con 30 días hábiles o menos
		Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuada: cuando no se cumple lo anterior.	**2. Tiempo de aprobación de las modificaciones el protocolo** Fecha del dictamen el CEI – Fecha de recepción de la modificación por el CEI	80 % de los sitios con 30 días hábiles o menos
Reclutamiento e inclusión	Que se logre la inclusión de la cantidad de pacientes previstos en 1 año, para cumplir los objetivos del ensayo clínico	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**3. Tasa de inclusión** No. pacientes incluidos en el EC en la provincia en 1 año / No pacientes previstos a incluir en el EC en la provincia en 1 año x100	90 % de pacientes previstos
	Que se logre la inclusión del número de pacientes previstos a incluir por mes en la provincia	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**4. Velocidad de inclusión** No. de pacientes incluidos en el EC/Mes en la provincia	90% de pacientes previstos /mes
	Que se cumplan de forma adecuada la evaluación de los criterios de inclusión de cada EC	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior.	**5. Porcentaje de pacientes mal incluidos**	10% de pacientes incluidos en el ensayo.

Cumplimiento del cronograma	Que cada paciente cumpla con el cronograma en relación a las evaluaciones que se corresponden con las variables que sustentan los objetivos primarios del estudio Ej: administraciones del PI, Encuestas de Calidad de Vida, Evaluaciones imagenológicas u otra definida para cada protocolo de forma específica	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**6. Porcentaje de cumplimiento de las evaluaciones por paciente** **No. evaluaciones cumplidas por pacte** / **No. Administraciones previstas por pacte según cronograma del EC** **x 100**	Se definirá para cada protocolo según el tipo de variable a evaluar
Retención	Que los pacientes incluidos en el ensayo clínico no abandonen el tratamiento de forma voluntaria.	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**7. Porcentaje de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario** **No de interrupciones de tratamiento por abandono voluntario** / **No. total paciente incluidos en el EC en cada sitio clínico** **X100**	10% o menos de pacientes que abandonen voluntariamente
Reportes de eventos adversos serios	Que todos los eventos adversos serios sean reportados al patrocinador según especificaciones del protocolo y regulaciones aplicables.	Adecuado: Cuando el 100% de los sitios clínicos cumplen con el estándar en la provincia No adecuado: cuando no se cumple lo anterior Ver Anexo 12. Guía observación eventos adversos	**8. Porcentaje de eventos adversos serios reportados** **No. de eventos adversos serios reportados** / **No. de eventos serios que tienen lugar en Cada sitio clínico en la provincia** **X 100**	90 %

Criterio	Definición	Escala de valores	Indicador	Estándar
Manejo del Producto de investigación	Que las carpetas del farmacéutico contengan la documentación que permita la adecuada conducción del ensayo	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**9. Porcentaje de carpetas del farmacéutico con calidad adecuada** **No. Carpetas del Farmacéutico con calidad adecuada** / **No. Total de Carpetas del Farmacéutico en la provincia** **x100**	100%
Disponibilidad del PI en la institución	Que las instituciones cuenten con el Producto incluido en su CBM y realicen la planificación del presupuesto para su compra (Para ensayos Fase IV, post-comercialización)	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**10. Porcentaje de instituciones con PI disponible** **No. instituciones con PI disponible en la provincia** / **No. Total de instituciones en la provincia que conducen el EC** **x100**	100%
Existencia de procedimientos Normalizados de Operación (PNOs) para la actividad de EC.	Que existan PNOs específicos para la conducción de EC en la APS	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: no cumplimiento de lo anterior	**11. Porcentaje de PNOs implementados** **No de PNOs implementados** / **No. de PNOs requeridos por proceso** **x100**	100%

Evaluación de los procesos

Criterio	**Escala de valores**
Aceptable.	Más del 70 % de los indicadores cumplieron con el estándar.
No aceptable	Menos del 70 % de los indicadores cumplieron con el estándar.

Dimensión Resultados.

Criterio	Definición	Escala de valores	Indicador	Estándar
Cobertura de municipios que conducen el ensayo clínico	Que al menos 1 policlínico por municipio conduzca el ensayo clínico en cada provincia del país	Adecuado: 1 policlínico por municipio que conduzca el EC No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**1. Porcentaje de municipios que conducen el Ensayo Clínico** No. de policlínicos que conducen el EC En la provincia / No. de municipios de la provincia x 100	100% de municipios con al menos 1 policlínico que conduzca el EC
Cobertura lograda con las actividades de capacitación	Que el personal de APS que forma parte del equipo de investigación de cada ensayo esté capacitado en Ensayos Clínicos	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**2. Porcentaje de recursos humanos capacitados en Ensayos Clínicos** No. de recursos humanos capacitados / No. de recursos humanos a capacitar en la provincia x 100	80%
Supervivencia a la inclusión en el ensayo clínico	Que los valores de supervivencia después de incluir al paciente en el ensayo clínico se correspondan con los previstos en el protocolo	Adecuado: Cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**3. Supervivencia a la inclusión en el EC** Media y Mediana de los valores de supervivencia de los pacientes de cada sitio clínico.	Se definirá según protocolo especifico
Supervivencia al diagnóstico de la enfermedad oncológica	Que los valores de supervivencia después de diagnosticada la enfermedad oncológica al paciente se correspondan con los previstos en el protocolo	Adecuado: Cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**4. Supervivencia al diagnóstico de la enfermedad oncológica** Media y Mediana de los valores de supervivencia de los pacientes de cada sitio clínico.	Se definirá según protocolo especifico

Satisfacción de pacientes con los servicios	Que los pacientes incluidos en los ensayos se encuentren satisfechos con los servicios recibidos en el centro de salud	Adecuado: cuando el 90% de las encuestas tengan resultados "Bien", "Muy bien" o "Excelente". No adecuado: Cuando no se cumpla lo anterior	**5. Porcentaje de pacientes satisfechos con los servicios recibidos en el EC** No. de pacientes con nivel de satisfacción Bien, Muy bien o excelente / No. total de pacientes encuestados x 100	90 % de los pacientes con nivel de satisfacción mejor o igual que "Bueno"
Satisfacción de cuidadores con los servicios	Que los cuidadores incluidos en los ensayos se encuentren satisfechos con los servicios recibidos en el centro de salud	Adecuado: cuando el 90% de las encuestas tengan resultados "Bien", "Muy bien" o "Excelente". No adecuado: cuando no se cumpla lo anterior	**6. Porcentaje de cuidadores satisfechos con los servicios** No. de pacientes con nivel de satisfacción Bien, Muy bien o excelente / No.total de cuidadores encuestados x 100	90 % de los cuidadores con nivel de satisfacción mejor o igual que "Bueno"
Calidad de Vida	Que los pacientes incluidos en ensayos clínicos muestren buenos niveles de calidad de vida	Adecuado: cuando se cumple con el estándar No adecuado: cuando no se cumple lo anterior	**7. Porcentaje de pacientes con calidad de vida "BUENA"** No. pacientes con Calidad de Vida "BUENA" / No. total de pacientes evaluados	80% de los pacientes con Calidad de Vida "Buena"

Evaluación de los resultados

Criterio	**Escala de valores**
Aceptable.	Cuando el 70 % o más de los indicadores cumplieron con el estándar.
No aceptable	Cuando menos del 70 % de los indicadores cumplieron con el estándar.

Leyenda:

PI: Producto en investigación, APS: Atención Primaria de Salud, EC: Ensayos Clínicos, CEI: Comité de Ética de la Investigación, CBM: Cuadro Básico de Medicamentos, PNOs: Procedimientos Normalizados de Operación.