

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA



Trabajo Final

Calidad del trabajo de los integrantes de equipos de investigación que participan en estudios observacionales de Fase IV y factores que lo afectan.

Tutor: Dr. Ezequiel Klimovsky

Alumno: Flavia Betiana Galoppe

**Magister en Investigación Clínica Farmacológica
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

24 de Abril de 2017

Agradecimientos

Especial agradecimiento a mi tutor de tesis por su paciencia, soporte y ayuda para llevar a cabo este proyecto.

A la Lic. Andrea Federico por su contribución para llevar a cabo el análisis estadístico.

A los integrantes y personal administrativo que llevan adelante la Maestría en Investigación Clínica de la UAI.

A los investigadores, que amablemente y con buena predisposición aceptaron colaborar con el presente trabajo.

A mi familia, amigos y colegas con quien comparto a diario mis proyectos, sueños, desafíos y esta pasión por la investigación clínica, desde cerca, y a la distancia. Siempre están.

1. Contenido

Agradecimientos	2
1. Contenido	3
1. Glosario y Definiciones	5
2. Abreviaturas	7
3. Resumen	8
Objetivo primario	8
Objetivos secundarios.....	8
Población.....	8
4. Introducción.....	10
Marco Conceptual.....	10
Importancia de los Estudios Observacionales	10
Calidad.....	12
Información de calidad.....	12
Fundamento del estudio	13
5. Objetivos de la investigación.....	14
Objetivo primario	14
Objetivos secundarios.....	14
6. Hipótesis.....	15
Factores del equipo/investigador.....	15
Factores personales del investigador.....	15
Factores de la institución	15
Factores del patrocinador/protocolo.....	15
7. Metodología y técnicas a utilizar:.....	16
Diseño del estudio	16
Población.....	16
Unidad de análisis.....	17
Criterios de inclusión/exclusión	17
Procedimientos del estudio/ensayo	17
Variables a estudiar para el análisis	18
Definición de las variables	18
Factores del equipo/investigador.....	21
Factores personales del investigador.....	21
Factores de la institución	21
Factores del patrocinador/protocolo.....	21

8.	Estadística.....	22
	Recolección de datos	22
	Plan de análisis de datos.....	22
9.	Aspectos éticos y regulatorios.....	24
10.	Presupuesto.....	25
11.	Cronograma.....	26
12.	Resultados.....	27
	Caracterización de la muestra	27
	Resultados descriptivos.....	33
	Variable calidad.....	33
	Resumen de la variable dependiente	35
	Resultados analíticos.....	36
13.	Discusión	54
14.	Conclusiones	58
15.	Anexo I.....	60
	Encuesta para el investigador principal.....	60
16.	Bibliografía	63

1. Glosario y Definiciones

Organización de Investigación por Contrato:

Conocida por sus siglas en inglés como CRO (Contract Research Organization)

Centros de investigación:

Instituciones de salud y consultorios particulares, del ámbito privado o público donde se desarrollen estudios de Fase IV observacionales.

Reportes de visitas de monitoreo:

Reportes o informes post visitas de inicio: visitas de monitoreo periódico y monitoreos remotos (telefónicos) conteniendo el resumen de las actividades realizadas por el monitor clínico, los hallazgos detectados y las tareas pendientes a realizar por el personal del centro de investigación.

Consentimiento Informado

Proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de este que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El consentimiento informado se documenta por medio de un formulario de consentimiento informado escrito, firmado y fechado. (1)

Cumplimiento (en relación con los estudios)

Apego a todos los requerimientos relacionados con el estudio, requerimientos de las BPCs y requerimientos regulatorios aplicables. (1)

Good Clinical Practices (GCP) / Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio. (1)

Documentos Esenciales

Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generales. (1)

Documentos Fuente

Documentos, datos y registros originales (por ejemplo, historias clínicas, reportes de laboratorio, imágenes, diarios de los sujetos, registros de la farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de verificarse que son copias exactas, resultados de estudios, expedientes de los sujetos, registros conservados en la farmacia en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico). (1)

Para más términos comunes relacionados, por favor referirse al glosario de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP E6). (1)

2. Abreviaturas

POE: Procedimiento Operativo Estándar

EA: Evento Adverso

EAS: Evento Adverso Serio

CE: Comité de Ética

CRO: Contract Research Organization (Organización de Investigación por Contrato)

BPC: Buenas Prácticas Clínicas

CI: Consentimiento Informado

3. Resumen

Introducción

El presente trabajo ofrece un análisis de los diferentes factores que afectan la calidad del trabajo en investigación clínica en centros que desarrollan estudios clínicos de Fase IV observacionales.

Objetivos

Objetivo primario

1. Analizar los diferentes factores que podrían estar afectando la calidad del trabajo en centros de investigación y consultorios privados de Argentina en la ejecución de estudios Fase IV observacionales.

Objetivos secundarios

1. Evaluar el uso y tipo de Procedimientos Operativos Estándar empleados en las instituciones de salud y consultorios privados y la incidencia directa en la calidad del trabajo de los investigadores.
2. Conocer más acerca de la percepción por parte de los investigadores de los honorarios que reciben por su trabajo en los estudios observacionales.
3. Identificar cuáles son las entidades que realizan auditorías/inspecciones a los centros que trabajan en estudios observacionales de fase IV.
4. Conocer más acerca del entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas recibido por los investigadores antes de su participación en los estudios clínicos.

Metodología

El presente trabajo es un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo.

El diseño en forma transversal se utilizó para la recolección de datos de las encuestas que fueron entregadas a los centros de investigación. En paralelo se empleó un análisis retrospectivo de los reportes de visitas de monitoreo de los centros encuestados.

Población

La población estuvo conformada por los equipos de investigación de centros de investigación donde se están llevando a cabo estudios clínicos de Fase IV observacionales en Argentina desde 2012 hasta 2015.

Resultados

Los factores analizados fueron distribuidos en grupos según factores del equipo, del investigador, de la institución o del protocolo/patrocinador, algunos de los cuales mostraron estar relacionados con la calidad en la conducción de los estudios clínicos observacionales. De los 84 encuestados, 34 presentaron un valor de calidad aceptable.

Los factores que mostraron afectar en forma positiva a la calidad fueron el área terapéutica en la que desempeñan sus tareas de investigación clínica, siendo el más influyente en orden ascendente: nefrología, neurología y respiratorio; la cantidad de ensayos/estudios clínicos realizados previamente; presencia o no de sub-investigadores: la presencia de comité de ética en la institución, la realización del estudio/ensayo clínico en hospital/clínicas en lugar de consultorios particulares: el ámbito público en lugar del privado, la complejidad del estudio (observándose mejor calidad para aquellos que consideraron la complejidad del estudio como alta) y la frecuencia del monitoreo.

Conclusiones

Diversos factores afectan la calidad del trabajo de equipos de investigación que realizan estudios observacionales fase IV según lo expuesto en la sección de resultados.

Se requiere una investigación más exhaustiva, considerando ampliar la muestra estudiada, con el fin de evaluar mejor la extrapolación de los resultados a la población general. Los patrocinadores y los entes reguladores juegan un rol importante a la hora de colaborar con la ejecución de estudios clínicos observacionales en centros de investigación pequeños y conducidos por investigadores independientes que recién se inician en el área de la investigación clínica. Brindarles soporte es esencial para mejorar su proceso de aprendizaje y consolidar la experiencia con el fin obtener datos de mejor calidad que sustenten las conclusiones de los estudios clínicos observacionales, especialmente en estudios de mediana a alta complejidad.

4. Introducción

Marco Conceptual

Importancia de los Estudios Observacionales

Durante los últimos años, el número de estudios observacionales ha crecido ampliamente debido a la importancia de los datos que proporcionan en relación al resultado de los tratamientos farmacológicos en la población general y a largo plazo, gracias a la mejora de metodologías en el diseño de estudios observacionales y a los avances en el análisis estadístico de datos. (2).

Los estudios observacionales sirven para una amplia variedad de propósitos, desde la detección de pistas para descubrir la causa de una enfermedad hasta la verificación de la magnitud de la causalidad entre medicamentos y eventos adversos previamente reportados. Además, la información previamente existente puede utilizarse para examinar nuevas ideas acerca de factores potencialmente causantes de una enfermedad, y puede ser suficiente para rechazar o confirmar una asociación, (3). Los datos obtenidos de los estudios observacionales ayudan a clarificar la tolerabilidad de los medicamentos comercializados. A su vez, dan soporte a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos de Fase III y proveen un mejor entendimiento de los eventos adversos a largo plazo en poblaciones heterogéneas de pacientes, así como información acerca de la seguridad y eficacia de los medicamentos en vida real en la práctica clínica. (4). Los estudios observacionales proveen a los investigadores nuevas oportunidades de insertarse en el ámbito de la investigación clínica, requieren menos recursos que los estudios intervencionistas y requieren la recolección de una mínima cantidad de datos que no van más allá de los datos que se recolectan en forma rutinaria y por lo tanto se pueden llevar a cabo en forma mucho más rápida que los ensayos clínicos intervencionistas. (5). Los estudios observacionales con buen diseño pueden proveer información crítica relacionada a la aplicabilidad de los tratamientos en vida real, condiciones raras, poblaciones no estudiadas anteriormente, adopción de nuevos tratamientos y tecnologías, complicaciones a largo plazo así como también beneficios, costos y toxicidad de un tratamiento o una intervención en particular en una población de pacientes definida. (6). Esta información debiera ser obtenida con los más altos estándares científicos, metodológicos y organizacionales. Como consecuencia, acompañar esta investigación con mediciones detalladas para mantener o mejorar la calidad, es altamente recomendable. El propósito del manejo de la calidad es: en primer lugar, evitar el sesgo en los resultados mediante el uso de un diseño de estudio apropiado y un adecuado análisis de datos. En segundo lugar, asegurar la autenticidad, completitud y validez de los datos, y en

tercer lugar identificar y resolver las deficiencias que puedan llegar a presentarse en un estadio temprano. (7) (8)

Los estudios observacionales también son importantes para crear nuevas hipótesis, probando la validez externa de los ensayos clínicos aleatorizados ya ejecutados con anterioridad, estableciendo el tamaño de la muestra para un ensayo clínico y evaluando qué pacientes obtienen real beneficio de cada intervención disponible, de esta manera, se puede decir que los estudios observacionales son complemento de los ensayos clínicos aleatorizados. (8)

Muchas preguntas en investigación médica son respondidas mediante el uso de estudios observacionales. La mayor parte de la investigación para estudiar causas de una enfermedad se hace mediante el uso de estudios de cohorte, caso-control y estudios de corte transversal. Los ensayos clínicos aleatorizados no pueden responder todas las preguntas importantes acerca de una intervención dada. Por ejemplo, los estudios observacionales son más apropiados para detectar casos raros o efectos adversos de tratamientos y son más factibles de proveer información acerca de los alcances de la práctica médica diaria. (9)

Los estudios observacionales por lo general poseen una mínima cantidad de criterios de inclusión y exclusión, por lo que la población enrolada tiene a ser heterogénea y reflejar los tipos de casos que los médicos ven realmente en los consultorios/clínicas. En contraste, el propósito y diseño de los ensayos clínicos aleatorizados requieren una población mu homogénea. Los estudios observacionales no son intervencionistas, por lo que a los pacientes se les prescribe el tratamiento de acuerdo al criterio del médico tratante o de acuerdo a la práctica local y así los pacientes reciben solo el cuidado médico habitual. (10)

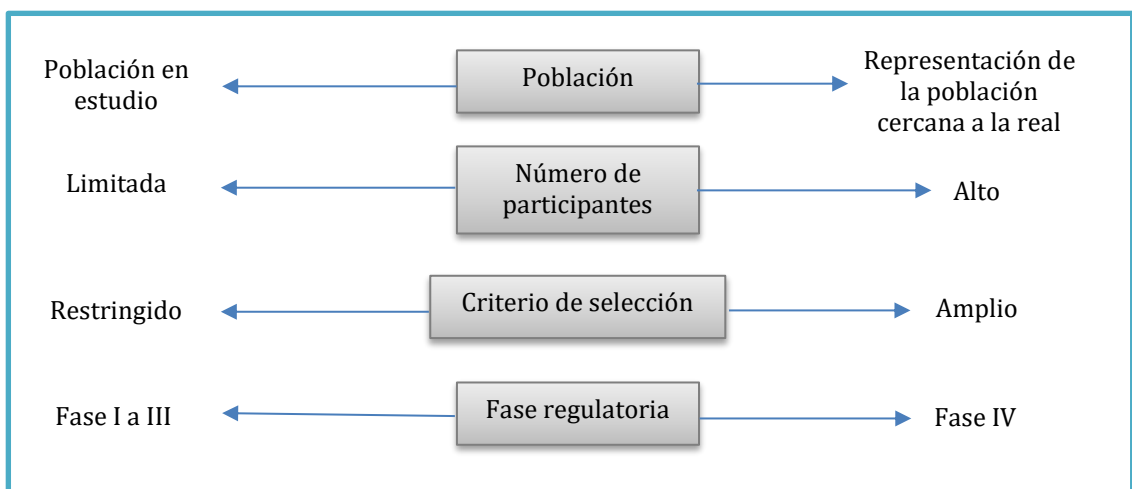


Gráfico 1: Ensayos clínicos aleatorizados vs estudios observacionales de vida real (10)

El desarrollo de estudios clínicos de Fase IV (estudios de post-marketing) involucra profesionales de diferentes áreas y especialidades y con diferentes niveles de experiencia en investigación clínica. En particular, los estudios de Fase IV observacionales (no intervencionistas) de baja complejidad, proporcionan el escenario propicio para que profesionales del área de la salud se inicien en la investigación clínica, en especial en regiones y/o países en donde las instalaciones de salud no son propicias para la realización de estudios más complejos como los ensayos clínicos aleatorizados. Adicionalmente, los estudios observacionales permiten a los nuevos investigadores expandir su red de contactos con otros profesionales del área a nivel local, regional y global. (4)

Calidad

El término calidad proviene del latín *qualitas* y del griego *kalos*, tiene diversos significados de acuerdo a la Real Academia Española, entre ellos, Propiedad o conjunto de propiedades inherentes a algo, que permiten juzgar su valor (11). La familia de normas ISO que constituyen el estándar internacional de calidad más aceptado definen en la Norma 9001:2005 calidad como “Grado en el que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos” explicándose en la misma norma que esto se refiere a evaluar hasta qué punto las características permanentes de algo cumplen con las expectativas y/o las necesidades de los usuarios y otras partes interesadas. (12)

Un estudio realizado en Francia recomienda numerosos métodos para asegurar la calidad de los datos médicos en farmacovigilancia, farmacoepidemiología (incluyendo estudios de post-marketing), y en los ensayos clínicos (fase III), y menciona diversos factores que afectan a la calidad de los datos en las tres áreas mencionadas, entre ellos: tener el equipo adecuado de colaboradores, factores económicos como los honorarios que perciben los investigadores y la falta de capacitación formal y certificación (con la posibilidad de que el ente certificador retire la certificación al investigador si este no cumple sus obligaciones y no sigue los procedimientos). (13)

Información de calidad

Los datos de calidad pueden ser definidos como la información que correctamente representa la realidad. A su vez, el nivel óptimo de calidad depende del objetivo, ya que el nivel de calidad debe ser balanceado con la factibilidad, los costos y los riesgos a afrontar para poder obtener los datos. Por ende, se propone una definición más bien operacional como la siguiente: los datos de calidad son aquellos que apropiadamente responden a los objetivos para los cuales fueron recolectados. Los datos de calidad no son solo aquellos que representan la realidad, sino, por sobre todo, aquellos que nos llevan a obtener información

de calidad, que en un contexto definido, nos permiten tomar decisiones correctas en el momento adecuado. (13)

Datos correctos → Información correcta → Decisiones correctas

Fundamento del estudio

Realizando una revisión sistemática en diferentes revistas y bases de datos electrónicas como GCP Journal (14), Center Watch (15), MedLine (16), PubMed (17), Nature (18), Journal of Clinical Research and Bioethics (19), Journal of Clinical Medicine Research (20), BioMedCentral (21) entre otras, no se encontró evidencia de que se pueda vincular el número y la severidad de los hallazgos con la calidad del trabajo de los centros de investigación clínica. Se emplearon buscadores con palabras y frases claves, tanto en inglés (*observational studies + clinical research, quality + observational studies, non interventional + research + quality, observational studies + quality + phase IV*) como en español (*estudios observacionales + investigación clínica, calidad + estudios observacionales, no intervencionistas + investigación + calidad, estudios observacionales + calidad + fase IV*).

La experiencia personal obtenida durante 6 años de trabajar en el área de la investigación clínica en Argentina, me permitió observar un elevado número de hallazgos en los centros que participan en estudio observacionales de fase IV. La alta proporción de hallazgos en visitas de monitoreo regulares a los centros de investigación donde se desarrollan estos estudios puede estar vinculada no solo a la falta de experiencia de los investigadores, sino también, a la ausencia de implementación de procedimientos operativos estándar, capacitación periódica, frecuencia de las visitas de monitoreo, presencia o no de un comité de ética en la institución, conducción de varios ensayos clínicos en paralelo, entre otros.

El presente trabajo propone un análisis de los diferentes factores que podrían afectar a la calidad del trabajo en investigación clínica en centros que desarrollan estudios clínicos de Fase IV observacionales, dado que no encontramos evidencia de que este tema se haya estudiado anteriormente.

5. Objetivos de la investigación

Objetivo primario

1. Analizar los diferentes factores que podrían estar afectando a la calidad del trabajo en centros de investigación y consultorios privados de Argentina en la ejecución de estudios Fase IV observacionales.

Objetivos secundarios

2. Evaluar el uso y tipo de Procedimientos Operativos Estándar empleados en las instituciones de salud y consultorios privados y la incidencia directa en la calidad del trabajo de los investigadores.
3. Describir la percepción por parte de los investigadores de los honorarios que reciben por su trabajo en los estudios observacionales.
4. Identificar cuáles son las entidades que realizan auditorías/inspecciones a los centros que trabajan en estudios observacionales de fase IV.
5. Conocer más acerca del entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas recibido por los investigadores antes de su participación en los estudios clínicos.

6. Hipótesis

Diversos factores afectan la calidad de la investigación clínica en centros de investigación que realizan estudios de Fase IV observacionales en Argentina.

Factores del equipo/investigador

Afectarían positivamente la calidad:

- La experiencia previa en investigación
- Cantidad de ensayos y estudios clínicos llevados a cabo anteriormente
- Experiencia en auditorías (estudios Fase II a IV) o inspecciones previas (en estudios Fase II y II)

Afectarían negativamente la calidad:

- Presencia simultánea de ensayos clínicos en fases II y III, o estudios fase IV

Factores personales del investigador

Podrían afectar, sin conocer en qué sentido:

- Edad
- Experiencia como médico
- Sexo
- Especialidad médica

Factores de la institución

- Consultorio particular vs hospital/clínica
- Público vs privado

Afectarían positivamente la calidad:

- El uso de Procedimientos Operativos Estándar
- La capacitación en Buenas Prácticas Clínicas
- Contar con un equipo de colaboradores adecuado (coordinadores, sub-investigadores)
- Presencia de Comité de Ética en la institución

Factores del patrocinador/protocolo

Afectarían positivamente la calidad:

- Frecuencia del monitoreo
- Complejidad del estudio
- Honorarios a pagar al investigador
- Participación del investigador en la publicación de los resultados finales

7. Metodología y técnicas a utilizar:

Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo (*ver Gráfico 1*).

Se optó por el diseño en forma transversal para la recolección de datos de las encuestas que fueron entregadas a los centros de investigación. Este tipo de diseño presenta diversas ventajas, entre ellas su bajo costo y rapidez, ya que no requiere seguimiento en el tiempo y la posibilidad de estudiar múltiples factores a la vez. (22), (23), (3).

Se utilizó, en paralelo, un análisis retrospectivo de los reportes de visitas de monitoreo de los centros encuestados (al menos 1 reporte, según se define en los criterios de inclusión). Una ventaja de usar este método para la recolección de datos es la ausencia de sesgo debido a que los datos no fueron capturados inicialmente pensando en su posterior uso para el presente trabajo de investigación, sino que fueron recolectados con un propósito diferente. (23), (3).

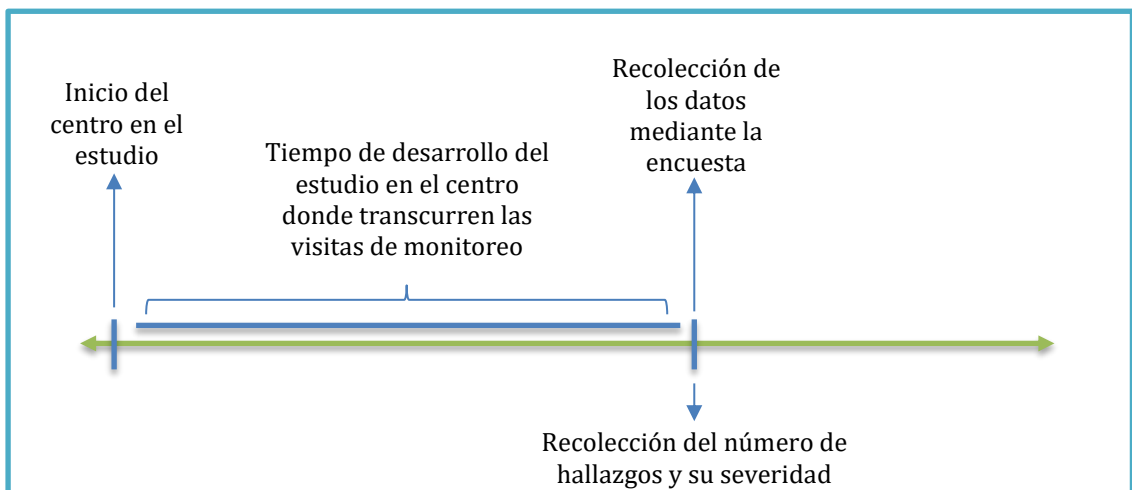


Gráfico 2: Diseño del estudio: la recolección de datos es retrospectiva y transversal.

Población

La población estuvo conformada por los equipos de investigación de centros de investigación donde se están llevando a cabo estudios clínicos de Fase IV observacionales en Argentina desde 2012 hasta 2015. De esta población se obtuvo la muestra constituida por todos los sitios de investigación que participaban en estudios de Fase IV tomados de dos organizaciones: una empresa farmacéutica y una organización de investigación por contrato (CRO). Dichos equipos de investigación se encontraban participando en un total de 6 estudios clínicos de diversas patologías, siendo el total de centros $n = 106$. De estos centros,

fueron excluidos 22 ya que no cumplieron los criterios de inclusión o presentaron algún criterio de exclusión.

Las razones de esta elección se deben, en primera instancia, a la factibilidad de acceder a dicha muestra, y en segunda instancia, a la posibilidad de acceder a la información de monitoreo sin violar la confidencialidad de los datos, ya que los investigadores se encontraban participando de estudios fase IV observacionales para una CRO y para una farmacéutica para los cuales la autora tenía acceso a la información.

Unidad de análisis

Equipos de investigación de centros de investigación que participan o participaron en estudios observacionales de Fase IV en Argentina entre 2012 y 2015.

Criterios de inclusión/exclusión

- Criterios de selección.
 - A. Criterios de inclusión.
 1. Equipos/sitios de investigación que participan o participaron en estudios de Fase IV observacionales.
 2. Equipos/sitios de investigación que hayan tenido al menos una visita de monitoreo presencial y para los cuales la autora tenga acceso a los reportes de dichas visitas.
 3. Equipos/sitios de investigación que acepten contestar la encuesta del presente trabajo,
 - B. Criterios de exclusión.
 1. Equipos/sitios cuyos investigadores no hayan participado o no estén participando en estudios de Fase IV observacionales.
 2. Equipos/sitios cuyos investigadores opten por no completar la encuesta propuesta por el presente trabajo y/o no hayan respondido luego de al menos 3 contactos por parte de la autora del trabajo.

Procedimientos del estudio/ensayo

Encuestas

Se recolectaron datos mediante encuestas voluntarias a los investigadores en centros de investigación en soporte papel, en forma electrónica y en forma telefónica. Las encuestas en soporte papel se entregaron en mano durante visitas de monitoreo regulares a los centros,

mientras que las encuestas electrónicas se recolectaron mediante el envío de un correo electrónico a los investigadores. Finalmente, las encuestas telefónicas se completaron vía contacto telefónico.

El primer contacto con los centros de investigación se realizó vía correo electrónico proporcionando un vínculo para acceder a la encuesta a través de una página web. En ciertos casos, los investigadores manifestaron dificultad para acceder a la encuesta vía web, razón por la cual se les proporcionó la encuesta vía mail como documento de texto adjunto.

Como tercer intento, y para aquellos investigadores que nunca respondieron los intentos de contacto previos, se los contactó por teléfono.

Aquellos investigadores que no respondieron a ninguno de los intentos de contacto mencionados anteriormente alcanzaron el criterio de exclusión 2 y por lo tanto fueron considerados fallas de selección.

Reportes de monitoreo

Se revisaron reportes de visitas de monitoreo de centros de investigación para recolectar el número de hallazgos detectados durante las mismas así como también la gravedad de cada hallazgo.

Variables a estudiar para el análisis

- **Variable dependiente:**

Calidad de la investigación: calculada en base al número de hallazgos y gravedad de los hallazgos.

- **Variables independientes:**

Factores que afectan la calidad de la investigación

Los datos se recolectaron mediante una encuesta en centros de investigación y consultorios privados. Ver anexo I para detalles de la encuesta.

Definición de las variables

Variable dependiente

Calidad de la investigación: cualitativa ordinal (score)

Luego de una exhaustiva revisión bibliográfica no se ha encontrado un trabajo de investigación que relacione directamente la cantidad de hallazgos de los monitores clínicos en centros de investigación con la calidad del trabajo de los miembros de los equipos de

investigación. Por ello, se propone la siguiente definición de variables que darán lugar a la variable Calidad \rightarrow C.

- Número de hallazgos: cuantitativa discreta (1, 2, 3, etc.)
- Gravedad de los hallazgos: cualitativa ordinal (menor, mayor y crítico). Se consideró que el uso de ponderaciones de acuerdo al peso o gravedad de cada hallazgo en forma separada es el mejor tratamiento que se puede asignar a la variable Calidad para poder diferenciar un centro que trabaja con menor calidad de uno de mayor calidad.

El método de suma de variables multiplicada por diferentes pesos se conoce como *sumas ponderadas (weighted sum scores)* y es comúnmente usado para establecer ponderaciones a variables que no son numéricas y requieren ser procesadas con un fin estadístico. Una ventaja de este método es que las ponderaciones más altas son las que naturalmente definen el mayor efecto sobre el resultado total. Otra ventaja del modelo es que permite reconocer la fuerza o falta de fuerza para cada ítem que dará lugar al valor de la variable. (24)

Así, según la ponderación propuesta a continuación, dos hallazgos menores pesan menos que uno mayor, y su vez, dos mayores equivalen a uno crítico.

Ponderaciones:

Menor: 1

Mayor: 5

Crítico: 10

Fórmula de la variable C para el cálculo de la calidad:

$$C = \text{Cant. de hallazgos Menores} * \text{Ponderación Menor} \\ + \text{Cant. de hallazgos Mayores} * \text{Ponderación Mayor} \\ + \text{Cant. de hallazgos Críticos} * \text{Ponderación Crítico}$$

De esta manera se obtiene que, a mayor valor de C, menor es la calidad (relación inversa).

Se describe la variable Calidad en relación a las respuestas de la encuesta con análisis bivariado de datos según se define a continuación:

Puntaje seleccionado luego de la ponderación y suma:

1: Calidad aceptable: $C < 15$

2: Calidad no aceptable: $C \geq 15$

La gravedad de los hallazgos se categorizó y homogeneizó en función de los Procedimientos Operativos Estándar comunes usados en la farmacéutica y la CRO para el manejo de desvíos y el proceso de escalamiento de hallazgos según se define a continuación:

- Críticos: tienen el potencial de impactar seriamente en la seguridad y el derecho de los pacientes, integridad de los datos, eficacia o calidad final del producto en investigación o la reputación del negocio/empresa.
 - Los ejemplos incluyen pero no están limitados a: incumplimiento en documentación regulatoria obligatoria (aprobaciones), retiro de medicación del mercado, incumplimiento significativo con regulaciones aplicables, inclusión de sujetos que no cumplen los criterios de inclusión o cumplen al menos uno de exclusión, fraude confirmado o falsificación de datos, falta de reporte y seguimiento de eventos adversos serios, ausencia de consentimiento informado o historia clínica, ausencia de documentación regulatoria (aprobaciones y habilitaciones).
- Mayores: tienen el potencial de impactar en la seguridad de los pacientes, integridad de los datos, eficacia o calidad final del producto en investigación o la reputación del negocio/empresa.
 - Los ejemplos incluyen pero no están limitados a: cualquier evento que pueda llevar al retiro de medicación del mercado o suspensión del estudio, sospecha de fraude o falsificación de datos, ausencia de documentos esenciales requeridos por las BPCs, ausencia de documentación que soporte la inclusión de un paciente en el estudio, proceso de toma de consentimiento informado incompleto o inadecuado., falta de documentación fuente que soporte los datos ingresados en el CRF, tareas de protocolo realizadas por personal no delegado, cuestionarios de eficacia no completados.
- Menores: tienen muy bajo potencial de impactar en la seguridad de los pacientes, la integridad de los datos, eficacia o calidad del producto en investigación o la reputación del negocio/empresa.
 - Los ejemplos incluyen pero no están limitados a: falta de adherencia al protocolo en cuestiones que no significan un riesgo potencial a la seguridad de los pacientes, desvíos en ventanas, falta de reporte de eventos adversos no serios, llenado del CRF en tiempo y forma, consentimiento informado con campos incompletos (distintos de los campos de nombre, firma y fecha), falta de documentación del proceso de toma de consentimiento informado.

Variables independientes

Factores del equipo/investigador

- La experiencia previa en investigación: cuantitativa discreta (cantidad de años)
- Cantidad de ensayos y estudios clínicos llevados a cabo anteriormente: cuantitativa discreta (1, 2, 3, etc.)
- Participación simultánea en estudios clínicos fases II a IV: cuantitativa discreta (1, 2, 3, etc.)
- Auditorías/inspecciones previas: cuantitativa discreta (1, 2, 3, etc.)

Factores personales del investigador

- Edad: cuantitativa discreta (cantidad de años), definida en 4 rangos
- Experiencia como médico: cuantitativa discreta (cantidad de años), definida en 4 rangos
- Sexo: cualitativa binomial (F/M)
- Especialidad Médica / Área terapéutica: cualitativa nominal (Diabetes, Oftalmología, Neurología, Respiratorio, Nefrología)

Factores de la institución

- Consultorio particular vs hospital/clínica: cualitativa dicotómica
- Público vs privado: cualitativa dicotómica
- El uso de POEs: cualitativa politómica (si/no/no sabe)
- POEs implementadas en el centro: cualitativa nominal
- La capacitación en Buenas Prácticas Clínicas: cualitativa ordinal
- Contar con un equipo de colaboradores conformado por coordinadores, sub-investigadores: cuantitativa discreta (1,2,3, etc)
- Presencia de Comité de Ética en la institución: cualitativa politómica (si/no/no sabe / otro)

Factores del patrocinador/protocolo

- Participación del investigador en la publicación de los resultados finales: cualitativa politómica (si/no/no sabe)
- Frecuencia del monitoreo: cualitativa ordinal (hasta 1 vez al mes, de 1 vez al mes hasta 1 vez cada 3 meses, de una vez cada 3 meses hasta 1 vez cada 6 meses, de una vez cada 6 meses hasta 1 vez al año, menos de una vez al año)
- Complejidad del estudio: cualitativa ordinal (baja, media, alta)
- Honorarios a pagar al investigador: cualitativa ordinal (bajo, adecuado, alto)

8. Estadística

Recolección de datos

Los datos fueron recolectados por la autora del presente proyecto, quien tuvo contacto frecuente con los centros de investigación a encuestar.

Plan de análisis de datos

Luego de la recolección de datos, los mismos fueron volcados en una tabla. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS.

Se caracterizó la muestra calculando las frecuencias absolutas y porcentuales de datos demográficos, sexo y edad, la antigüedad como médico, lugar de residencia, si pertenecen a un consultorio particular o institución de salud, si son del área privada o pública, frecuencia de visitas de monitoreo recibidas, percepción de honorarios recibidos, complejidad del estudio, participación simultánea en otros estudios, experiencia en el área, cantidad de estudios clínicos realizados previamente, uso de POEs, capacitación en BPCs, contar con equipo de colaboradores, presencia de CE, participación en la publicación de los resultados y experiencia en auditorías previas.

Se consideró significativa una probabilidad de error alfa $< 0,05$.

Relación entre la variable C relacionada a la calidad vs. Factores que la afectan.

Se empleó comparación de medias mediante ANOVA de una vía para analizar la tendencia en la variable C (calidad) en comparación con los grupos de los factores que podrían afectarla.

ANOVA presupone que existe homogeneidad de varianza, es decir, que la varianza dentro de cada uno de los grupos es equivalente. Para comprobar la homogeneidad de la varianza, se utilizó la prueba de F de Levene. Para los casos en los que se cumplió el supuesto de homogeneidad, se optó por la prueba ANOVA de una vía de F de Snedecor. Para los casos en los que no se cumplió el supuesto de homogeneidad, se optó por la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe. (25)

Dado que la prueba ANOVA no indica qué grupos son diferentes entre sí, sólo indica que existe una diferencia significativa. Tras encontrar una diferencia significativa, se realizaron pruebas post hoc (Games-Howell) en la variable independiente para examinar las diferencias entre los grupos. (26)

Para evaluar la relación entre los factores que podrían afectar la calidad y la variable calidad (Aceptable y No Aceptable), se utilizó el test Chi².

9. Aspectos éticos y regulatorios

Encuestas:

Se recolectaron datos mediante encuestas a los investigadores en centros investigación en papel, en forma electrónica y en forma telefónica. Se consultó con dos Comités de Ética acerca de la necesidad de implementar un formulario de Consentimiento Informado para la recolección de datos mediante la encuesta propuesta y dado que los datos recolectados no son datos médicos relacionados a sujetos de investigación clínica o pacientes del centro, los Comités concluyeron que no es necesario utilizar Consentimiento Informado. A pesar de ello, de acuerdo a lo solicitado por la Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud (27) y que aplica al presente trabajo, se optó por incluir el Consentimiento Informado, sumado a la necesidad de relacionar el origen del resultado de las encuestas con sus correspondientes reportes de monitoreo.

En todos los casos, las encuestas fueron realizadas por la autora del presente trabajo con el fin de garantizar el cuidado de la confidencialidad de los datos. Los datos de contacto de los centros y las planillas conteniendo las respuestas a las preguntas de las encuestas fueron procesados en equipos con controles de seguridad adecuados para proteger la información hasta que esta fuera anonimizada.

Reportes de monitoreo:

Se mantuvo la confidencialidad de todos los datos recolectados, no se mencionaron nombres de personas, instituciones o empresas.

Los reportes de monitoreo de centros de investigación se revisaron en las oficinas de las CROs y farmacéuticas previa autorización del responsable a cargo. Los datos recolectados fueron la cantidad de hallazgos y la gravedad de los hallazgos.

Se confeccionó una planilla conteniendo los datos con los que se calcularon los valores asociados a la variable de Calidad (según la ponderación calculada con la fórmula C) y a su vez éstos asociados al centro/investigador a quien se le entregó la encuesta. Se distribuyeron las encuestas a los investigadores y luego de recibir la encuesta completa, los datos fueron transferidos a una planilla de cálculo conteniendo los datos de calidad. Al concluir la recolección de todos los datos, la planilla inicial que contiene los datos de la variable C inicial asociada al investigador, fue desechada, y solo se conservó una planilla final identificando a los centros como Centro 1, Centro 2, Centro 3, etc.

De esta manera no se conservaron datos que permitan identificar al investigador del centro o personal asociado al mismo o datos asociados a los reportes de monitoreo analizados, resguardando así la confidencialidad y privacidad.

10. Presupuesto

Los gastos asociados al presente proyecto se describen en la siguiente tabla. Los mismos fueron estimados en función del costo habitual de servicios comunes que adquiere la autora y que utilizó para la conducción del presente proyecto.

Tabla 1: Gastos en pesos argentinos estimados para el proyecto

Concepto	Meses								
	ago-2015	sep-2015	oct-2015	nov-2015	dic-2015	ene-2016	feb-2016	feb-2017	mar-2017
Copias de encuestas	-	-	-	-	\$150	\$50	-	-	
Gastos de internet/Teléfono	\$190	\$190	\$190	\$190	\$190	\$250	\$250	\$350	\$350
Informe parcial	-	-	-	-	-*	-	-	-	-
Informe final	-	-	-	-	-	-	-	-	\$550

*El informe parcial se envió por correo electrónico

11. Cronograma

Tabla 2: Cronograma de eventos

Procedimientos	Meses							
	ago- oct 2015	nov- 2015	dic- 2015	ene- 2016	ene- 2017	feb- 2017	mar- 2017	apr- 2017
Revisión bibliográfica	X	X						
Búsqueda de datos		X	X					
Limpieza de la base de datos			X	X				
Análisis estadístico					X	X	X	
Informe parcial (sin datos)		X	X					
Escritura del informe final						X	X	X

12. Resultados

Caracterización de la muestra

Investigadores encuestados: distribución según características demográficas (sexo, edad), experiencia como médico y especialidad médica en la que trabajó durante la ejecución del estudio clínico fase IV.

Tabla 3: Factores del equipo/investigador

La experiencia previa en investigación		
Categoría	n	%
0 a 5 años	33	39,3%
6 a 10 años	27	32,1%
11 a 20 años	19	22,6%
21 a 30 años	5	6%
Total	84	100%
Cantidad de investigadores que realizaron ensayos y fase de los estudios clínicos previamente		
Fase	n	%
II	31	37%
III	61	73%
IV	75	89%
Cantidad de investigadores que realizan ensayos y fase de los estudios clínicos en curso actualmente*		
Fase	n	%
II	13	15%
III	39	46%
Lugar de residencia (por provincia)		
Provincia	n	%
Buenos Aires	15	17,9%
CABA	32	38,1%
Chaco	2	2,4%
Córdoba	5	6%
Corrientes	2	2,4%
Mendoza	6	7,1%
Misiones	2	2,4%
Salta	4	4,8%
San Juan	1	1,2%
Santa Fe	12	14,3%
Santiago del Estero	1	1,2%
Tierra del Fuego	1	1,2%
Tucumán	1	1,2%
Total	84	100%
Cantidad de Auditorías / inspecciones previas		

Cantidad	n	%
0	22	26,2%
1	27	32,1%
2	19	22,6%
3	14	16,7%
4	2	2,4%
5	22	26,2%
Total	84	100%
Tipos de Auditorías / inspecciones previas		
	Cantidad	%
Auditoría de Comités de Ética	36	43%
Auditoría de patrocinadores (farmacéuticas)	47	56%
Inspección de ANMAT (Ministerio de Salud)	27	32%
Inspecciones de agentes reguladores del extranjero, FDA, EMA, etc.	5	6%
No, no he tenido auditorías o inspecciones	22	26%
Otros:_	0	0%
Total		
Suma aritmética de tipos de auditorías / inspecciones previas		
	Cantidad	%
Ninguna auditoría/inspección	22	26,2
Solo 1	27	32,1
2	19	22,6
3 o 4	16	19,1
5	22	26,2%
Total	84	100%

* Aparte del estudio Fase IV que constituye criterio de inclusión para este estudio

Se observó que la mayor proporción de encuestados tenía entre 0 a 5 años de experiencia y entre 6 y 10, con un 39,3% y 32,1% respectivamente.

En cuando a la experiencia previa en ensayos y estudios clínicos, lo más frecuente fue haber realizado estudios de fase IV (89,3%) y fase III (72,6%). En la actualidad todos participan de estudios de fase IV.

El 32,1% de los encuestados tuvo una auditoría o inspección; el 26,2% nunca tuvo una.

Se observó que las auditorías más frecuentes son las de los patrocinadores, con un 56%, seguida por las auditorías de comités de ética con un 43%.

Tabla 4: Factores personales del investigador y características demográficas

Sexo		
	n	%
Femenino	28	33,3%
Masculino	56	66,6%
Total	84	100%
Edad		
	n	%
Menos de 30 años	0	0
31 a 40 años	8	9,5%
41 a 50 años	31	36,9%
51 año o más	45	53,6%
Total	84	100%
Experiencia como médico (años)		
	n	%
Menos de 5 años	0	0
Entre 6 y 20 años	24	28,6%
Entre 21 y 30 años	43	51,2%
Más de 30 años	17	20,2%
Total	84	100%
Especialidad Médica / Área terapéutica		
	n	%
Oftalmología	15	17,9%
Diabetes	19	22,6%
Neurología	19	22,6%
Nefrología	14	16,7%
Respiratorio	17	20,2%
Total	84	100%

Dos tercios de los encuestados son de sexo masculino; predominan quienes tienen 51 años o más, seguido de quienes tienen entre 41 y 50 años.

La mayoría contaba con 21 a 30 años de experiencia como médico (51,2%), y en segundo lugar quienes tienen de 6 a 20 años de experiencia (28,6%).

Tabla 5: Factores de la institución

Consultorio particular vs Centro de salud		
	n	%
Consultorio particular	39	46,4%
Hospital/clínica	45	53,6%
Total	84	100%
Ámbito de trabajo		
	n	%

Privado	67	79,8%
Público	17	20,2%
Total	84	100%
Opinión sobre POEs: Facilitaría o facilita la conducción de ensayos/estudios clínicos		
	n	%
Si	57	67,9%
No/No sabe	27	31,1%
Total	84	100%
Uso de POEs		
Si, toma de consentimiento informado	47	56%
No	37	44%
Total	84	100%
Cantidad de entrenamientos en buenas prácticas clínicas recibidos previamente		
Cantidad de entrenamientos	n	%
0-1	34	40,4%
2-3	36	42,9%
4-5	14	16,7%
	84	100%
Presencia de Equipo de investigación		
	n	%
No	11	13,1
Si	73	86,9
Total	84	100%
Sub-Investigadores por centro		
Cantidad de Sub-I	n	%
0	23	27,4
1	21	25
2	25	29,8
3 o más	15	17,9
Total	84	100%
Coordinadores de estudios por centro		
Cantidad de SC	n	%
0	19	22,6
1	51	60,7
2 o más	14	16,7
Total	84	100%
Presencia de Comité de Ética en la institución		
	N	%
Si	29	34,5%
No	51	60,7%

Otros (ej. Docencia)	4	4,8%
Total	84	100%

La distribución de los encuestados según el lugar donde desempeñan sus tareas fue aproximadamente homogéneo, un 46,4% para consultorio particular y un 53,6% para centros de salud. Sin embargo, la diferencia fue mayor para el ámbito de trabajo, donde un 79,8% trabajaba en el ámbito privado y un 20,2% en el público.

Más de dos tercios (el 67.9%) opina que los POEs facilitan la conducción de ensayos/estudios clínicos. El 56,0% utiliza POEs para la toma de consentimiento informado.

En cuanto al entrenamiento en buenas prácticas clínicas, se observó que la mayoría de los encuestados tuvieron entre 1 y 4 entrenamientos en BPCs. Solo 2 encuestados no recibieron entrenamiento.

Más de una cuarta parte de los encuestados (27,4%) no contaba con sub-investigador; el 22,6% no contaba con coordinador de estudios. Sin embargo, lo más frecuente es que se cuenta con 2 sub-investigadores y un coordinador de estudios.

Solo el 34,5% contaba con Comité de Ética.

Tabla 6: Factores del patrocinador

Frecuencia del monitoreo		
	n	%
Hasta 1 vez al mes	3	3.8%
De 1 vez al mes hasta 1 vez cada 3 meses	20	25%
De una vez cada 3 meses hasta 1 vez cada 6 meses	23	28.8%
De una vez cada 6 meses hasta 1 vez al año	21	26.3%
Menos de una vez al año	13	16.3%
Total	80*	100%

*Se excluyen 4 casos por falta de respuesta.

Complejidad del estudio		
	n	%
Baja	40	47.6%
Media	38	45.2%

Alta	6	7.1%
Total	84	100%
Honorarios a pagar al investigador		
	n	%
Bajo	59	70.2%
Adecuado	25	29.8%
Alto	0	0%
Total	84	100%
Participación del investigador en la publicación de los resultados finales		
	n	%
Si	24	28.9%
No	12	14.5%
No sabe	47	56.6%
Total	84	100%

En la mayor parte de los casos los monitoreos se realizan con una frecuencia menor a seis meses. En cuanto a la complejidad del estudio clínico, se dividen en partes relativamente similares entre los que son de baja complejidad y los de media-alta. Sólo un 7,1% consideró que la complejidad era alta.

En cuanto a la complejidad del estudio clínico, solo un 7,1% consideró que la complejidad era alta. Aproximadamente un 47% consideró la complejidad baja y un 45% media.

En relación a los honorarios, aproximadamente un 70% los consideró bajos.

Es interesante destacar que solo alrededor de un 43% de los encuestados conocía acerca de su participación en la publicación de los resultados finales, de los cuales un 28,9% aseguró tener participación en los mismos.

Resultados descriptivos

Variable calidad

La siguiente tabla presenta la cantidad de hallazgos por centro (menores, mayores y críticos) y el resultado para la variable Calidad (C) de acuerdo a la ponderación propuesta anteriormente en la sección 5. Metodología a utilizar.

Tabla 7: Variable Calidad (C). Número de hallazgos menores, mayores y críticos por centro.

ID centro / Equipo de investigación	Hallazgos Menores	Hallazgos Mayores	Hallazgos Críticos	Calidad
1	14	20	1	124
2	1	41	2	226
3	12	26	5	192
4	45	3	0	60
5	4	2	1	24
6	5	6	0	35
7	33	11	1	98
8	0	18	0	90
9	32	12	9	182
10	4	6	0	34
11	3	7	1	48
12	1	0	0	1
13	12	6	0	42
14	2	0	0	2
15	2	0	0	2
16	52	6	24	322
17	39	1	1	54
18	15	0	0	15
19	1	4	0	21
20	13	7	3	78
21	28	10	3	108
22	0	0	3	30
23	56	54	0	326
24	33	38	0	223
25	17	87	0	452
26	74	23	0	189
27	62	13	6	187
28	34	10	0	84
29	47	23	10	262
30	34	15	1	119
31	13	12	1	83
32	25	18	1	125
33	13	28	13	283
34	0	0	1	10
35	13	3	1	38
36	10	2	2	40
37	3	1	0	8

38	7	0	0	7
39	11	1	0	16
40	1	1	0	6
41	1	1	1	16
42	10	0	0	10
43	2	1	2	27
44	2	1	0	7
45	4	2	2	34
46	0	0	0	0
47	3	1	0	8
48	5	0	0	5
49	0	1	0	5
50	1	0	0	1
51	6	4	0	26
52	2	0	1	12
53	1	0	0	1
54	12	11	0	67
55	9	1	2	34
56	1	1	0	6
57	1	3	0	16
58	1	4	0	21
59	5	0	2	25
60	14	7	0	49
61	53	2	1	73
62	1	2	0	11
63	1	2	0	11
64	1	3	0	16
65	1	9	0	46
66	1	7	0	36
67	2	0	0	2
68	6	0	5	56
69	10	6	0	40
70	8	0	0	8
71	7	0	0	7
72	1	3	0	16
73	8	1	0	13
74	5	2	0	15
75	1	0	0	1
76	3	0	0	3
77	2	5	0	27
78	2	1	0	7
79	4	0	0	4
80	0	0	0	0
81	6	1	0	11
82	3	1	0	8
83	2	0	0	2
84	3	0	0	3

Resumen de la variable dependiente

Tabla 8: Resumen de la variable calidad del trabajo

Media	D.E.	Rango
59,90	88,129	0-452
Calidad	n	%
Aceptable $c < 15$	34	40,5
No aceptable $c \geq 15$	50	59,5
Total	84	100,0

De los 84 encuestados, 34 (40,5%) obtuvieron un nivel de calidad aceptable.

Resultados analíticos

Relación entre variables: análisis bivariado

Relación entre área terapéutica y calidad del trabajo

Tabla 9: Calidad del trabajo por especialidad médica. En absolutos y porcentajes

Calidad	Especialidad Médica					Total
	Diabetes	Oftalmología	Neurología	Nefrología	Respiratorio	
Aceptable	4 (21,1%)	1 (6,7%)	12 (63,2%)	8 (47,1%)	9 (64,3%)	34 (40,5%)
No aceptable	15 (78,9%)	14 (93,3%)	7 (36,8%)	9 (52,9%)	5 (35,7%)	50 (59,5%)
Total	19 (100,0%)	15 (100,0%)	19 (100,0%)	17 (100,0%)	14 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2=17,749; p=0,001

Tabla 10: Análisis bivariado, Calidad del trabajo vs Área Terapéutica en la que se desempeñaba el equipo de investigación. Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por especialidad médica

Especialidad Médica	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Diabetes	19	82,74	88,814	39,93	125,54
Oftalmología	15	170,60	121,198	103,48	237,72
Neurología	19	14,05	12,743	7,91	20,19
Nefrología	17	23,47	22,611	11,85	35,10
Respiratorio	14	16,79	16,775	7,10	26,47
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

Brown-Forsythe=14,904; p<0,0001

Las variables se encuentran relacionadas (Chi2=17,749; p=0,001); el porcentaje de calidad aceptable se incrementa en neurología y respiratorio.

La prueba de comparación de medias muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Brown-Forsythe=14,904; p<0,0001). El análisis de comparaciones múltiples (prueba de Games-Howell) indica que las diferencias son significativas en las siguientes comparaciones:

Valor de calidad más bajo en Diabetes, comparado con Neurología (p=0,026) y Respiratorio (p=0,036)

Valor de calidad más bajo en Oftalmología, comparado con Neurología (p=0,002), Nefrología (p=0,003) y Respiratorio (p=0,002).

Relación entre experiencia previa en investigación y calidad del trabajo

Tabla 11: Calidad del trabajo por experiencia previa en investigación. En absolutos y porcentajes.

Calidad	Experiencia previa en investigación			Total
	0-5 años	6-10 años	>10 años	
Aceptable	12 (36,4%)	10 (37,0%)	12 (50,0%)	34 (40,5%)
No aceptable	21 (63,6%)	17 (63,0%)	12 (50,0%)	50 (59,5%)
Total	33 (100,0%)	27 (100,0%)	24 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2=1,268; p=0,531

Tabla 12: Análisis bivariado, Calidad del trabajo vs Años de experiencia en investigación del investigador principal. Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por experiencia previa en investigación.

Experiencia previa en investigación	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
0-5 años	33	76,24	109,084	37,56	114,92
6-10 años	27	53,96	77,833	23,17	84,75
>10 años	24	44,12	62,768	17,62	70,63
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

F=1,013; p=0,368

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía F de Snedecor (ya que se cumple el supuesto de homoscedasticidad: F de Levene = 2,663; p = 0,076).

El resultado (F= 1,048; p= 0,355) indica que no existen diferencias significativas en los valores de calidad entre años de experiencia en investigación.

Las variables no están relacionadas; tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en la media de Calidad entre grupos.

Cantidad de ensayos y estudios clínicos llevados a cabo anteriormente

Tabla 13: Calidad del trabajo por experiencia en ensayos y estudios clínicos. En absolutos y porcentajes

Calidad	Experiencia en ensayos y estudios clínicos		
	Fase II	Fase III	Fase IV
Aceptable	17 (54,8%)	29 (47,5%)	31 (41,3%)
No aceptable	14 (45,2%)	32 (52,5%)	44 (58,7%)

Fase II Chi2=4,207; p=0,040. Fase III Chi2=4,615; p=0,032. Fase IV Chi2=0,213; p=0,644

Tabla 14: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por experiencia en ensayos y estudios clínicos

Experiencia en ensayos y estudios clínicos	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Fase II	31	33,55	55,622	13,15	53,95
Fase III	61	49,69	84,558	10,826	28,03
Fase IV	75	60,59	92,071	39,40	81,77

Fase II Brown-Forsythe=6,066; p=0,016. Fase III F=3,068; p=0,084. Fase IV F=0,041; p=0,839

Se observa relación entre calidad y experiencia en ensayos y estudios clínicos de fase II (Chi2=4,207; p=0,040) y de fase III (Chi2=4,615; p=0,032).

La prueba de comparación de medias muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos sólo en el caso de experiencia en fase II (Brown-Forsythe=6,066; p=0,016).

Cantidad de ensayos y estudios clínicos activos en la actualidad

Tabla 15: Calidad del trabajo por ensayos y estudios clínicos activos en la actualidad. En absolutos y porcentajes

Calidad	Ensayos y estudios clínicos actuales		
	Fase II	Fase III	Fase IV
Aceptable	7 (53,8%)	20 (51,3%)	34 (40,5%)
No aceptable	6 (46,2%)	19 (48,7%)	50 (59,5%)

Fase II Chi2=1,141; p=0,285. Fase III Chi2=3,528; p=0,060. Fase IV Chi2=No calculado (en todos los casos se realizan ensayos de fase IV)

Tabla 16: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por ensayos y estudios clínicos activos en la actualidad

Ensayos y estudios clínicos actuales	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Fase II	13	35,31	60,987	-1,55	72,16
Fase III	39	47,41	81,260	21,07	73,75
Fase IV	84	59,90	88,129	40,78	79,03

Fase II F=1,201; p=0,276. Fase III F=1,472; p=0,229. Fase IV F= No calculado (en todos los casos se realizan ensayos de fase IV)

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía F de Snedecor (se cumple el supuesto de homoscedasticidad: F de Levene = 2,294; p = 0,107).

No se observa relación entre las variables ensayos actuales y calidad; tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en la media de calidad.

Tipos de POEs utilizadas

Tabla 17: Referencias para tipo de POE implementada

Tipo de POE implementada	Código
Procedimiento para la toma de consentimiento informado	1
Procedimiento para el manejo de documentación de estudios clínicos y/o documentos confidenciales en general	2
Procedimiento para el manejo y reporte de eventos adversos	3
Procedimiento para la recepción de monitoreos por parte de patrocinadores	4
Procedimiento para la recepción de auditorías y/o inspecciones	5
No poseo Procedimientos Operativos Estándar	6

Solo se registraron respuestas para las categorías 1 y 6, Procedimiento para la toma de consentimiento informado y No poseen procedimientos Operativos Estándar, respectivamente.

Tabla 18: Calidad del trabajo por utilización de POEs. En absolutos y porcentajes

Calidad	Utilización de POEs		Total
	Toma de CI	No posee	
Aceptable	21 (44,7%)	13 (35,1%)	34 (40,5%)
No aceptable	26 (55,3%)	24 (64,9%)	50 (59,5%)
Total	47 (100,0%)	37 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 0,783; p=0,376

Tabla 19: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por utilización de POEs

Utilización de POEs	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Toma de CI	47	44,60	70,971	23,76	65,43
No posee	37	79,35	103,807	44,74	113,96
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

Brown-Forsythe F=3,032; p=0,087

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe, debido a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 5,592; p = 0,020).

No se observa relación entre las variables; tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas de acuerdo con la prueba Brown-Forsythe (3,032; p= 0,087) en la media de calidad por utilización de POEs.

La capacitación en Buenas Prácticas Clínicas

Se realizó suma aritmética para las respuestas obtenidas en esta pregunta dado que para algunos encuestados, las respuestas eran múltiples, es decir, habían recibido entrenamiento en buenas prácticas clínica en diferentes oportunidades. Los investigadores recibieron desde 0 hasta 5 veces entrenamiento en buenas prácticas.

Tabla 20: Calidad del trabajo por capacitación en Buenas Prácticas Clínicas. En absolutos y porcentajes

Calidad	Capacitación en Buenas Prácticas Clínicas			Total
	0-1	2-3	4-5	
Aceptable	11 (32,4%)	16 (44,4%)	7 (50,0%)	34 (40,5%)
No aceptable	23 (67,6%)	20 (55,6%)	7 (50,0%)	50 (59,5%)
Total	34 (100,0%)	36 (100,0%)	14 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2=1,694; p=0,429

Tabla 21: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por capacitación en Buenas Prácticas Clínicas

Capacitación en Buenas Prácticas Clínicas	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
0-1	34	52,76	68,779	28,77	76,76
2-3	36	68,92	92,577	37,59	100,24
4-5	14	54,07	118,785	-14,51	122,66
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

F=0,325; p=0,723

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía F de Snedecor (se cumple el supuesto de homoscedasticidad: F de Levene = 1,339; p = 0, 268).

No se observa relación entre las variables; tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas (F= 0,574; p=0,565) en la media de calidad por capacitación en Buenas Prácticas Clínicas.

Contar con un equipo de colaboradores adecuado

- **Sub-Investigadores**

Tabla 22: Calidad del trabajo por cantidad de sub-Investigadores por centro. En absolutos y porcentajes

Calidad	Sub-Investigadores por centro				Total
	0	1	2	3 o más	
Aceptable	5 (21,7%)	8 (38,1%)	11 (44,0%)	10 (66,7%)	34 (40,5%)
No aceptable	18 (78,3%)	13 (61,9%)	14 (56,0%)	5 (33,3%)	50 (59,5%)
Total	23 (100,0%)	21 (100,0%)	25 (100,0%)	15 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 7,800; p=0,050

Tabla 23: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por cantidad de sub-Investigadores por centro

Sub-Investigadores por centro	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
0	23	51,30	46,409	31,24	71,37
1	21	56,90	78,164	21,32	92,48
2	25	97,48	129,886	43,87	151,09
3 o más	15	14,67	12,793	7,58	21,75
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

Brown-Forsythe=3,744; p=0,017

Se realizó comparación de medias a través de la prueba anova de una vía de Brown-Forsythe, debido a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 15,910; p = 0,01).

Las variables se encuentran relacionadas (Chi2= 7,800; p=0,050); el porcentaje de calidad aceptable se incrementa a mayor cantidad de sub-investigadores por centro.

La prueba de comparación de medias muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Brown-Forsythe=3,744; p=0,017). El análisis de comparaciones múltiples (prueba de Games-Howell) indica que las diferencias son significativas en las siguientes comparaciones:

Las diferencias se encuentran en las siguientes comparaciones (prueba de Games-Howell):

0 / 3 o más (p=0,007), valores más altos en 3 sub-investigadores o más

2 / 3 o más (p=0,020), valores más altos en 3 sub-investigadores o más

- **Coordinadores de estudios**

Tabla 24: Calidad del trabajo por cantidad de coordinadores de estudios por centro. En absolutos y porcentajes

Calidad	Coordinadores de estudios por centro			Total
	0	1	2 y más	
Aceptable	4 (21,1%)	21 (41,2%)	9 (64,3%)	34 (40,5%)
No aceptable	15 (78,9%)	30 (58,8%)	5 (35,7%)	50 (59,5%)
Total	19 (100,0%)	51 (100,0%)	14 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 6,280; p=0,043

Tabla 25: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por cantidad coordinadores de estudios por centro

Coordinadores de estudios por centro	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
0	19	63,42	73,138	28,17	98,67
1	51	59,65	93,393	33,38	85,91
2 y más	14	56,07	92,736	2,53	109,62
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

F=0,028; p=0,972

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía F de Snedecor (se cumple el supuesto de homoscedasticidad: F de Levene =0,186; p = 0, 831).

Las variables se encuentran relacionadas (Chi2= 6,280; p=0,043); el porcentaje de calidad aceptable se incrementa a mayor cantidad de coordinadores de estudios por centro.

Sin embargo, la prueba de comparación de medias no muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos (F= 0, 028; p=0, 972).

Presencia de Comité de Ética en la institución

Tabla 26: Calidad del trabajo por presencia de Comité de Ética en la institución. En absolutos y porcentajes

Calidad	Presencia de Comité de Ética		Total
	Si	No	
Aceptable	12 (41,4%)	22 (40,0%)	34 (40,5%)
No aceptable	17 (58,6%)	33 (60,0%)	50 (59,5%)
Total	29 (100,0%)	(100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 0,015; p=0,903

Tabla 27: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por presencia de Comité de Ética en la institución

Presencia de Comité de Ética	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Si	29	36,79	47,289	18,81	54,78
No	55	72,09	101,686	44,60	99,58
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

Brown-Forsythe=4,700; p=0,033

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe, debido a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 7,635; p = 0,001).

Las variables no se encuentran relacionadas. Sin embargo, la prueba de comparación de medias muestras diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Brown-Forsythe=4,700; p=0,033), presentando mejor calidad aquellos que centros que poseen Comité de Ética.

Participación del investigador en la publicación de los resultados finales

Tabla 28: Calidad del trabajo por participación del investigador en la publicación de los resultados finales. En absolutos y porcentajes

Calidad	Participación en la publicación		Total
	Si	No-no sabe	
Aceptable	11 (45,8%)	23 (38,3%)	34 (40,5%)
No aceptable	13 (54,2%)	37 (61,7%)	50 (59,5%)
Total	24 (100,0%)	60 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 0,400; p=0,527

Tabla 29: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por participación del investigador en la publicación de los resultados finales

Participación en la publicación	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Si	24	47,88	79,772	14,19	81,56
No-no sabe	60	64,72	91,449	41,09	88,34
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

F=0,623; p=0,432

No se observa relación entre las variables; tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en la media de calidad por participación del investigador en la publicación de los resultados finales.

Auditorías y/o inspecciones previas

Se realizó suma aritmética para las respuestas obtenidas en esta pregunta dado que para algunos encuestados, las respuestas eran múltiples, es decir, había recibido varias auditorías/inspecciones previas. 22 centros nunca tuvieron auditorías o inspecciones, y los restantes centros tuvieron desde 1 y hasta 4 auditorías/inspecciones.

Tabla 30: Calidad del trabajo por auditorías y/o inspecciones previas. En absolutos y porcentajes

Calidad	Auditorías y/o inspecciones previas				Total
	0	1	2	3 o más	
Aceptable	5 (22,7%)	8 (29,6%)	12 (63,2%)	9 (56,2%)	34 (40,5%)
No aceptable	17 (77,3%)	19 (70,4%)	7 (36,8%)	7 (43,8%)	50 (59,5%)
Total	22 (100,0%)	27 (100,0%)	19 (100,0%)	16 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2=9,904; p=0,019

Tabla 31: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por auditorías y/o inspecciones previas

Auditorías y/o inspecciones previas	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
0	22	58,86	71,470	27,18	90,55
1	27	86,48	107,707	43,87	129,09
2	19	46,79	92,165	2,37	91,21
3 y más	16	32,06	56,617	1,89	62,23
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

F=1,520; p=0,216

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe. La utilización de esta prueba se debe a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 2,590; p = 0,059).

Las variables se encuentran relacionadas (Chi2=9,904; p=0,019); el porcentaje de calidad aceptable es mayor en centro con 2 o más auditorías. Sin embargo, de acuerdo con la prueba Brown-Forsythe (F=1,520; p=0,216) no existen diferencias significativas en los valores de calidad por Auditorías y/o inspecciones previas.

Edad del investigador

Tabla 32: Calidad del trabajo por edad del investigador. En absolutos y porcentajes

Calidad	Edad			Total
	31-40	41-50	>50	
Aceptable	2 (25,0%)	16 (51,6%)	16 (35,6%)	34 (40,5%)
No aceptable	6 (75,0%)	15 (48,4%)	29 (64,4%)	50 (59,5%)
Total	8 (100,0%)	31 (100,0%)	45 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 2,843; p=0,241

Tabla 33: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por edad del investigador

Edad	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
31-40	8	75,50	91,109	-,67	151,67
41-50	31	65,71	111,176	24,93	106,49
>50	45	53,13	69,196	32,34	73,92
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

F=0,320; p=0,727

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía F de Snedecor (se cumple el supuesto de homoscedasticidad: F de Levene = 1,895; p = 0,137).

No se observa relación entre las variables. El resultado (F=0,320; p=0,727) indica además que no existen diferencias significativas en los valores de calidad edad del investigación.

Experiencia como médico

Tabla 34: Calidad del trabajo por experiencia como médico. En absolutos y porcentajes

Calidad	Experiencia como médico			Total
	6-20 años	21-30 años	>30 años	
Aceptable	10 (41,7%)	17 (39,5%)	7 (41,2%)	34 (40,5%)
No aceptable	14 (58,3%)	26 (60,5%)	10 (58,8%)	50 (59,5%)
Total	24 (100,0%)	43 (100,0%)	17 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 0,033; p=0,983

Tabla 35: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por experiencia como médico

Experiencia como médico	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
6-20 años	24	72,83	119,331	22,44	123,22
21-30 año	43	65,51	82,249	40,20	90,82
>30 años	17	27,47	24,681	14,78	40,16
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

F=1,665; p=0,202

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe. La utilización de esta prueba se debe a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 6,275; p = 0,003).

No se observa relación entre las variables. De acuerdo con la prueba Brown-Forsythe (1,665; p = 0,202) no existen diferencias significativas en los valores de calidad por experiencia como médico.

Relación entre género y calidad del trabajo

Tabla 36: Calidad del trabajo por sexo del investigador. En absolutos y porcentajes

Calidad	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
Aceptable	11 (39,3%)	23 (41,1%)	34 (40,5%)
No aceptable	17 (60,7%)	33 (58,9%)	50 (59,5%)
Total	28 (100,0%)	56 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 0,025; p=0,875

Tabla 37: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por sexo del investigador

Sexo	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Masculino	28	55,64	70,536	28,29	82,99
Femenino	56	62,04	96,252	36,26	87,81
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

F=0,097; p=0,756

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía F de Snedecor (se cumple el supuesto de homoscedasticidad: F de Levene = 0,479; p = 0,491).

No se observa relación entre las variables. El resultado (F= 0,097; p= 0,756) indica además que no existen diferencias significativas en los valores de calidad por género.

Consultorio particular vs hospital/clínica:

Tabla 38: Calidad del trabajo por consultorio particular vs hospital/clínica. En absolutos y porcentajes.

Calidad	Consultorio particular vs hospital/clínica		Total
	Consultorio particular	Hospital-clínica	
Aceptable	11 (28,2%)	23 (51,1%)	34 (40,5%)
No aceptable	28 (71,8%)	22 (48,9%)	50 (59,5%)
Total	39 (100,0%)	45 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 4,550; p=0,033

Tabla 39: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por consultorio particular vs hospital/clínica.

Consultorio particular vs hospital/clínica	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Consultorio particular	39	96,15	113,988	59,20	133,10
Hospital-clínica	45	28,49	35,430	17,84	39,13
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

Brown-Forsythe=12,681; p=0,001

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe. La utilización de esta prueba se debe a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 38,327; p<0,01).

Las variables se encuentran relacionadas (Chi2= 4,550; p=0,033); el porcentaje de calidad aceptable es mayor en hospital-clínica.

De acuerdo con la prueba Brown-Forsythe existen diferencias significativas en los valores de calidad por *consultorio particular vs hospital/clínica*. El valor de calidad es más alto en hospitales/clínicas, observándose una baja calidad en los consultorios particulares.

Público vs privado

Tabla 40: Calidad del trabajo por ámbito de trabajo. En absolutos y porcentajes

Calidad	Ámbito de trabajo		Total
	Privado	Público	
Aceptable	29 (43,3%)	5 (29,4%)	34 (40,5%)
No aceptable	38 (56,7%)	12 (70,6%)	50 (59,5%)
Total	67 (100,0%)	17 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 1,083; p=0,298

Tabla 41: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por ámbito de trabajo

Ámbito de trabajo	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Privado	67	67,99	96,629	44,42	91,55
Público	17	28,06	20,559	17,49	38,63
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

Brown-Forsythe=9,707; p=0,003

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe. La utilización de esta prueba se debe a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 12,174; p<0,01).

Las variables no se encuentran relacionadas. De acuerdo con la prueba Brown-Forsythe (9,707; p = 0,003) existen diferencias significativas en los valores de calidad por Público vs privado. Se observan valores de calidad más altos en el ámbito público.

Frecuencia del monitoreo

Tabla 42: Calidad del trabajo por frecuencia de monitoreo. En absolutos y porcentajes

Calidad	Frecuencia de monitoreo				Total
	Hasta 1 vez cada 3 meses	De una vez cada 3 meses hasta 1 vez cada 6 meses	De una vez cada 6 meses hasta 1 vez al año	Menos de una vez al año	
Aceptable	9 (33,3%)	13 (56,5%)	9 (42,9%)	3 (23,1%)	34 (40,5%)
No aceptable	18 (66,7%)	10 (43,5%)	12 (57,1%)	10 (76,9%)	50 (59,5%)
Total	27 (100,0%)	23 (100,0%)	21 (100,0%)	13 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 4,712; p=0,194

Tabla 43: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por frecuencia de monitoreo

Frecuencia de monitoreo	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Hasta 1 vez al mes	3	40.33	44.523	-70.27	150.94
De 1 vez al mes hasta 1 vez cada 3 meses	20	40.95	54.408	15.49	66.41
De una vez cada 3 meses hasta 1 vez cada 6 meses	23	30.30	51.015	8.24	52.36
De una vez cada 6 meses hasta 1 vez al año	21	62.76	97.966	18.17	107.36
Menos de una vez al año	13	121.00	133.418	40.38	201.62
Total	80*	56.60	87.100	37.22	75.98

*Se excluyeron 4 casos por falta de respuesta
Brown-Forsythe=2,728; p=0,045

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe. La utilización de esta prueba se debe a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 2,736; p = 0,035).

No se observa relación entre las variables. Sin embargo, se observan diferencias estadísticamente significativas en la media de calidad por frecuencia de monitoreo de acuerdo a la prueba de Brown-Forsythe.

Complejidad del estudio

Tabla 44: Calidad del trabajo por complejidad del estudio. En absolutos y porcentajes

Calidad	Complejidad del estudio		Total
	Baja	Media-alta	
Aceptable	16 (40,0%)	18 (40,9%)	34 (40,5%)
No aceptable	24 (60,0%)	26 (59,1%)	50 (59,5%)
Total	40 (100,0%)	44 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 0,007; p=0,932

Tabla 45: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por complejidad del estudio

Complejidad del estudio	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Baja	40	50.20	77.410	25.44	74.96
Media	38	78.11	101.202	44.84	111.37
Alta	6	9.33	7.607	1.35	17.32
Total	84	59,9	88,13	40,8	79,0

Brown-Forsythe =3,602; p = 0,032

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe. La utilización de esta prueba se debe a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 3,857; p = 0,025).

No se observa relación entre las variables. Sin embargo, de acuerdo con la prueba Brown-Forsythe existen diferencias significativas en los valores.

La prueba post-hoc de Games-Howell arrojó: 1 / 3 (p=0 ,006); 2 / 3 (p<0,001). Valores de calidad más alto para aquellos que consideraron la complejidad del estudio alta.

Honorarios a pagar al investigador

No se consideró el 3er rango, ya que ninguno de los encuestados respondió que los honorarios eran altos.

Tabla 46: Calidad del trabajo por honorarios a pagar al investigador. En absolutos y porcentajes

Calidad	Honorarios a pagar al investigador		Total
	Bajo	Adecuado	
Aceptable	22 (37,3%)	12 (48,0%)	34 (40,5%)
No aceptable	37 (62,7%)	13 (52,0%)	50 (59,5%)
Total	59 (100,0%)	25 (100,0%)	84 (100,0%)

Chi2= 0,836; p=0,360

Tabla 47: Media, DE e IC 95% de la media de calidad del trabajo por honorarios a pagar al investigador

Honorarios a pagar al investigador	N	Media	D.E.	IC 95% Media	
Bajo	59	69,73	95,441	44,86	94,60
Adecuado	25	36,72	63,634	10,45	62,99
Total	84	59,90	88,129	40,78	79,03

Brown-Forsythe=3,444; p=0,068

Se realizó comparación de medias a través de la prueba ANOVA de una vía de Brown-Forsythe. La utilización de esta prueba se debe a que no se cumple el supuesto de homoscedasticidad (F de Levene = 6,774; p = 0,011).

No se observa relación entre las variables; tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas (3,444; p=0,068) en la media de calidad por honorarios a pagar al investigador.

13. Discusión

Los estudios clínicos de fase IV son propicios para que los investigadores con poca experiencia se inicien en el campo de la investigación clínica. Los resultados mostraron que tanto la edad como los años de experiencia en investigación clínica fueron muy variados, pero la mayoría se localizó entre 0 a 10 años de experiencia en el área (>70%). Sin embargo, más del 70% de los encuestados tenía más de 20 de años de experiencia como médico, lo que podría indicar que el hecho de tener una sólida experiencia como médico, no necesariamente implica que el desempeño de tareas en el ámbito de la investigación clínica vaya a ser óptimo.

La distribución por género mostró que 2/3 de los encuestados eran hombres, y no se observó una diferencia significativa en la calidad de trabajo en este grupo, si bien en general se presupone que el resultado del trabajo de las mujeres será de mayor calidad dado que son detallistas. Los resultados no sustentan este estereotipo y es positivo observar que la calidad del trabajo no depende del género per sé.

Cuando se observan los resultados en relación a la calidad según la ejecución de los estudios clínicos en consultorios privados o centros/instituciones de salud, la calidad alta está asociada a las instituciones de salud, y una menor calidad a consultorios privados. Esto podría deberse a que quienes realizan los estudios clínicos en consultorios privados no cuentan con el soporte de colaboradores (coordinadores de estudio o sub-investigadores) y es el investigador principal quien debe ocuparse de todas las tareas, incluso la carga de datos del CRF (13). Esta sobrecarga podría estar afectando la calidad del trabajo en la conducción del estudio clínico. A su vez, los médicos con poca experiencia en el área de la investigación clínica, e incluso aquellos que recién se inician en el área, encuentran posible trabajar y ganar experiencia en investigación clínica mediante la conducción de estudios Fase IV observacionales desde sus propios consultorios particulares, ya que debido a la misma falta de experiencia, muchas instituciones no les brindan el espacio adecuado para poder llevar a cabo el estudio clínico mediante el uso de las instalaciones, o tal vez, debido a la existencia de otros estudios/ensayos clínicos que podrían competir con el mismo o debido a que otros investigadores tienen prioridad debido a su experiencia y trayectoria en la institución/centro de salud. De la mano viene la relación entre centros privados y públicos. Sería de esperar que los consultorios particulares sean centros privados, y aquellos que sean centros de salud grandes (instituciones de salud) sean un mixto entre centros privados y públicos. Y en parte, los resultados soportan esto, dado que aquellos que trabajan en centros privados tuvieron una calidad menor que aquellos que trabajan en centros públicos. Dado que los estudios observacionales proveen a los investigadores

nuevas oportunidades de insertarse en el ámbito de la investigación clínica y que los mismos requieren menos recursos que los estudios intervencionistas y una recolección mínima de datos (5), los centros pequeños y consultorios particulares serían un ambiente propicio para llevar a cabo la conducción de los mismos.

La poca exposición a estudios de alta complejidad podría estar asociada con una baja calidad en el desempeño de tareas en investigación clínica, ya que solo el 15% de los encuestados estaba desarrollando ensayos clínicos Fase II en la actualidad, y solo el 46% ensayos clínicos Fase III. Sin embargo, la experiencia previa en dichos ensayos fue mejor, con un 37% y 73% respectivamente. La diversidad en el diseño de los estudios/ensayos clínicos podría afectar la forma en la que los equipos de investigación desempeñan sus tareas en investigación clínica, no haciendo fácilmente trasladable técnicas y métodos adquiridos en la ejecución de ensayos previos a otros estudio clínicos, especialmente si los mismos son de mayor complejidad. La frecuencia del monitoreo y el criterio de cada monitor podrían también haber influido en la experiencia adquirida por los investigadores, sesgando la forma de trabajo y llevando a que la conducción de los ensayos clínicos no sea de forma homogénea y adaptándose a la forma de trabajo de cada monitor/patrocinador, la cual luego no es extrapolable a otros estudios/ensayos clínicos.

La frecuencia de las visitas de monitoreo resultó ser baja, siendo común tener visitas cada 3 meses y hasta 1 vez cada 6 meses (28%) y cada 6 meses y hasta 1 vez al año (26%). Un 16% tuvo visitas con menor frecuencia que 1 vez al año. La baja frecuencia en las visitas de monitoreo puede deberse a que los patrocinadores diseñan los planes de monitoreo considerando que no es necesario tener un plan de monitoreo intensivo debido a la baja complejidad del estudio y/o debido a que la fase del estudio no es experimental, y por ende requiere menor seguimiento. En algunos casos podría deberse a que los estudios, en especial los más nuevos, implementan el monitoreo basado en riesgo, alternando visitas de monitoreo onsite con monitores remotos (contactos telefónicos).

En cuanto a las auditorías, se observó que los patrocinadores (56%) y los comités de ética (43%) juegan un rol importante en la ejecución de auditorías, seguidos por el Ministerio de Salud (ANMAT), (32%). Esto podría deberse en parte a que los patrocinadores poseen mayor conocimiento acerca de la conducción de un estudio clínico en un centro en particular y en tiempo real y, en menor medida, los comités de ética, debido a que obtienen información acerca de la conducción de los estudios por informes periódicos, reportes de SAEs, SUSARs y en parte también, por ser cercanos a la institución donde se lleva a cabo el estudio clínico (para el caso de los centros que poseen comité de ética en la misma institución). Por otro lado, los patrocinadores obtienen información acerca de la ejecución

del estudio clínico de los reportes de monitoreo, tanto onsite como remotos. Un 26% de los encuestados nunca tuvo una auditoría o inspección, lo cual podría ser común en aquellos centros pequeños, como consultorios particulares.

La complejidad del estudio clínico podría jugar un papel importante en la calidad final en la conducción de un estudio clínico, en especial para aquellos centros/investigadores con poca experiencia y que a su vez, no reciben entrenamiento ni un soporte adecuado por parte de la CRO/Patrocinador durante la conducción del estudio. Solo una baja proporción de encuestados consideró que el estudio clínicos Fase IV en el que estaban participando era de complejidad alta (7,1%), y a su vez, fueron estos quienes presentaron mejor calidad. Esto podría deberse de alguna forma a que al ser conscientes de su falta de experiencia, prestan mayor atención, reciben de forma positiva la devolución de los monitores, auditores o inspectores y aplican el conocimiento adquirido en la conducción del ensayo clínico, generando un sistema de mejora continua. Sin embargo, aquellos que consideraron que la dificultad era media (45,2%) o baja (47,6%), presentaron una menor calidad en la conducción del estudio, pudiendo este resultado deberse al hecho de subestimar la complejidad o la importancia del estudio, descuidando de esa forma aspectos que son sustanciales y que al final influyen en la calidad de los datos o, principalmente y lo que es más importante, en la seguridad y los derechos de los sujetos de investigación clínica.

El uso de Procedimientos Operativos Estándar parece no estar ampliamente adoptado en los centros de investigación encuestados, en particular en aquellos que no cuentan con equipo de colaboradores y que desarrollan sus actividades en consultorios particulares. Sin embargo, cerca del 68% cree que uso de POEs facilitaría la conducción de ensayos/estudios clínicos. La POE de toma de consentimiento informado resultó ser la única empleada, y solo por el 56% de los encuestados. Esto puede deberse a que la toma de consentimiento informado es el procedimiento que más difiere de la práctica médica habitual y la que más dudas genera, en especial, cuando se evidencia cuán importante es el dentro del marco regulatorio de la investigación clínica.

El uso de POEs podría ser un factor influyente en la calidad final en la conducción de estudios clínicos fase IV. En particular porque podrían brindar una guía de los pasos a seguir para llevar a cabo actividades cotidianas de la investigación clínica, sirviendo de soporte a investigadores con poca experiencia. Además de proporcionar información útil para la ejecución de los estudios, los POEs sirven de material de consulta para los investigadores en todo momento. La correcta utilización de los POEs lleva a los investigadores no solo a consultarlos, sino también a mantenerlos actualizados mediante la incorporación de

mejoras o cambios detectados, o a partir de sugerencias por parte de monitores clínicos, auditores e inspectores.

Los honorarios a pagar podrían jugar un papel importante en la conducción de un estudio clínico, dado que influyen en la motivación de quienes llevan a cabo el estudio clínico e interviene en la designación de recursos dentro del consultorio o centro de salud (13). Un 70% de los encuestados consideró que los honorarios percibidos por su trabajo en el estudio fase IV era bajo, y el restante 30% los consideró adecuados. Aquel investigador que cree que un estudio clínico no le retribuye lo suficiente, podría alocar menos recursos al estudio en cuestión. Por ejemplo, designando menos coordinadores de estudios o menos sub-investigadores, lo que podría influir en la calidad de la conducción del estudio clínico, afectando los datos y/o la seguridad y derechos de los sujetos en investigación.

La participación en la publicación de los resultados finales fue un factor con baja respuesta positiva, solo el 28% conocía acerca de su participación en la publicación de resultados. Un 14% sabía que no participaría en la publicación de resultados, e interesantemente el 56% no tenía conocimiento acerca de su participación en la publicación de los resultados del estudio. El conocimiento acerca de la participación en la publicación de resultados finales podría ser un factor que afecte positivamente la calidad del trabajo, ya que el investigador podría decidir invertir más tiempo y dedicación en un estudio clínico con el que tiene sentido de pertenencia.

14. Conclusiones

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo con el objetivo de conocer y analizar los diferentes factores que afectan la calidad de en la conducción de estudios clínicos observacionales (Fase IV) en Argentina. Los factores analizados fueron distribuidos en grupos según factores del equipo, del investigador, de la institución o del protocolo/patrocinador, algunos de los cuales mostraron estar relacionados con la calidad en la conducción de los estudios clínicos observacionales. De los 84 encuestados, 34 presentaron un valor de calidad aceptable.

Análisis de los objetivos primarios:

Los factores que mostraron afectar en forma positiva a la calidad fueron el área terapéutica en la que desempeñan sus tareas de investigación clínica, siendo la más influyente en orden ascendente nefrología, neurología y respiratorio; la cantidad de ensayos/estudios clínicos realizados previamente; presencia de sub-investigadores y coordinadores, la presencia de comité de ética en la institución, experiencia en auditorías/inspecciones; la realización del estudio/ensayo clínico en hospital/clínicas en lugar de consultorios particulares, el ámbito público en lugar del privado, la complejidad del estudio (observándose mejor calidad para aquellos que consideraron la complejidad del estudio como alta) y la frecuencia del monitoreo.

Por otro lado, no se encontraron factores que afectaran en forma negativa la conducción del estudios clínico.

Análisis de los objetivos secundarios:

Del análisis del uso de Procedimientos Operativos Estándar (POEs) empleados en las instituciones de salud y consultorios privados se observó que es poco frecuente tener POEs implementadas y éstas no tienen relación directa con la calidad en la conducción de ensayos/estudios clínicos. Además, la única POE mencionada por los encuestados fue la de Procedimiento para la toma de consentimiento informado. El resto de los encuestados respondió que no utiliza POEs.

En cuanto a la percepción por parte de los investigadores de los honorarios percibidos por su trabajo en estudios clínicos observacionales, 1/3 los consideró adecuados y los restantes los consideraron bajos. La calidad no es influenciada por este factor.

Del análisis de las entidades que realizan auditorías/inspecciones en los centros de investigación que están realizando estudios clínicos observacionales se obtuvo que las

auditorías de patrocinadores fueron las más frecuentes. En segundo lugar las auditorías de Comités de Ética. En tercer lugar las inspecciones de ANMAT. En cuarto lugar las inspecciones de entes reguladores del extranjero (FDA, EMA, etc).

Por último, del análisis de entrenamientos en Buenas Prácticas Clínicas (BPCs) recibido por los investigadores, se observó que prácticamente la totalidad de los encuestados recibieron entrenamiento en BPCs al menos 1 vez. Los resultados son variables, y hay quienes recibieron entrenamiento en BPC hasta 5 veces. Solo 2 de los encuestados manifestó no haber recibido entrenamiento en BPCs.

Dado que éste es el primer trabajo que propone este tipo de análisis en nuestro ámbito, se requiere una investigación más exhaustiva, considerando ampliar la muestra estudiada, para evaluar mejor la extrapolación de los resultados a la población general.

Es aquí, donde toman un eje central, los patrocinadores y los entes reguladores, como soporte a los centros de investigación e investigadores individuales que recién se inician en el área de la investigación clínica. Brindarles soporte es esencial para mejorar su proceso de aprendizaje y consolidar la experiencia con el fin obtener datos de mejor calidad que sustenten las conclusiones de los estudios clínicos observacionales, especialmente en estudios de mediana a alta complejidad.

15. Anexo I

Encuesta para el investigador principal

Estimado/a investigador/a,

La presente encuesta fue diseñada por Flavia Galoppe, estudiante de la Maestría en Investigación Clínica y Farmacológica de la Universidad Abierta Interamericana. La encuesta, conformada por 17 preguntas, forma parte de su proyecto final de tesis y tiene como objetivo recolectar datos relacionados con la ejecución de estudios Fase IV observacionales en instituciones de salud y consultorios privados, con el fin de analizar diferentes factores que puedan afectar la calidad de trabajo en la conducción de estudios clínicos observacionales.

Se aclara que no se publicarán datos personales en el informe de tesis ya que los mismos serán anonimizados.

Si acepta colaborar proporcionando sus respuestas, por favor responder el siguiente cuestionario de 3 páginas desde su experiencia como investigador/a principal en estudios observacionales de Fase IV:

1. Edad:
 - a. Menos de 30
 - b. 31 a 40
 - c. 41 a 50
 - d. 51 a 60
 - e. Más de 60
2. Sexo: F / M
3. ¿Cuántos años de experiencia como médico tiene?
 - a. Menos de 5 años
 - b. Entre 6 y 10 años
 - c. Entre 11 y 20 años
 - d. Entre 21 y 30 años
 - e. Más de 30 años
4. ¿Cuántos años de experiencia en investigación clínica tiene? _____
5. ¿En cuántos estudios/ensayos clínicos participó como investigador? Indique número.
Fase II: _____ Fase III: _____ Fase IV: _____
6. ¿Está participando actualmente como investigador en otros estudios? Si / No
Si respondió Si, por favor indique cantidad:
Fase II: _____ Fase III: _____ Fase IV: _____

7. a) Por favor indique los Procedimientos Operativos Estándar documentados que posee en su centro de salud. (Indique todos los que correspondan)
- a. Procedimiento para la toma de consentimiento informado
 - b. Procedimiento para el manejo de documentación de estudios clínicos y/o documentos confidenciales en general
 - c. Procedimiento para el manejo y reporte de eventos adversos
 - d. Procedimiento para la recepción de monitoreos por parte de patrocinadores
 - e. Procedimiento para la recepción de auditorías y/o inspecciones
 - f. No poseo Procedimientos Operativos Estándar
 - g. Otros:
 - i. _____
 - ii. _____
- 7 b) ¿Considera que el uso de Procedimientos Operativos Estándar facilita o facilitaría la conducción de estudios clínicos?:
- Si / No / No está seguro.
- Comentarios:
- _____
8. ¿Ha recibido entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas (GCP) previo a comenzar el estudio fase IV que está llevando a cabo? Si / No
- Si respondió **Si**, ¿Dónde?
- i. Oficinas del patrocinador
 - ii. Comité de Ética
 - iii. Curso particular
 - iv. Visita de inicio del estudio
 - v. Reunión de investigadores del estudio
 - vi. Material de lectura (auto entrenamiento)
 - vii. Otros: _____
9. ¿Cuenta con un equipo de colaboradores? Si / No
- a. Sub-investigador, cantidad: _____
 - b. Coordinador de estudios, cantidad: _____
10. Indique en qué tipo de institución desarrolla su actividad como investigador
- a. Centro de salud (hospital, clínica, etc.)
 - b. Consultorio particular
11. Indique el ámbito
- a. Pública
 - b. Privada

12. ¿Su nombre estará presente entre los autores en la publicación final de los resultados de los estudios de fase IV en los que está participando?
Si / No / Otros
Comentarios: _____
13. ¿Posee la institución en la que trabaja un Comité de Ética? Si / No
Otros (como ser Comité de Docencia e investigación): _____
14. Por favor indique cuáles de las siguientes auditorías o inspecciones ha tenido en su centro:
- a. Auditoría de Comités de Ética
 - b. Auditoría de patrocinadores (farmacéuticas)
 - c. Inspección de Ministerios de Salud (ej. ANMAT)
 - d. Inspecciones de agentes reguladores del extranjero, FDA, EMA, etc.
 - e. No, no he tenido auditorías o inspecciones
 - f. Otros: _____
15. ¿Con qué frecuencia recibe visitas de monitoreo por los estudios de Fase IV observacionales?
- a. Hasta 1 vez al mes
 - b. De 1 vez al mes hasta 1 vez cada 3 meses
 - c. De una vez cada 3 meses hasta 1 vez cada 6 meses
 - d. De una vez cada 6 meses hasta 1 vez al año
 - e. Menos de una vez al año
16. ¿Qué nivel de complejidad considera Ud. que posee el estudio de Fase IV en que está participando?
- a. Baja
 - b. Media
 - c. Alta
17. ¿Cómo considera los honorarios que percibe por los estudios Fase IV observacionales?
- a. Bajos
 - b. Adecuados
 - c. Altos

Fin de la encuesta.

Muchas gracias por su colaboración.

Firma/Nombre: _____

16. Bibliografía

1. **ICH.** Efficacy guidelines, section 6, Good Clinical Practice. *ICH (International Conference on Harmonisation)*. [En línea] ICH. [Citado el: 20 de 09 de 2013.]
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
2. *Importance of Observational Studies in Clinical Practice.* **Robert J. Ligthelm, MD, y otros.** 2007, Clinica Therapeutics, Volume 29.
3. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Explanation and Elaboration.* **Jan P. Vandembroucke, Erik von Elm, Douglas G. Altman, Peter C. Gøtzsche, Cynthia D. Mulrow, Stuart J. Pocock, Charles Poole, James J. Schlesselman, Matthias Egger.** 6, s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2007, Vol. 18.
4. *Observational studies: going beyond the boundaries of randomized controlled trials.* **Yanga, Wenying, y otros.** 2010, Diabetes Research and Clinical Practice.
5. **Alper, Claudia Grossmann and Joe.** *Observational Studies in a Learning Health System.* Washington : National Academy of Sciences, 2013. 978-0-309-29081-4.
6. *Randomized Clinical Trials and Observational Studies: Is There a Battle?* **Giordano†, Mariana Chavez-MacGregor and Sharon H.** Texas : American Society of Clinical Oncology, 2016.
7. *Quality assurance in non-interventional studies.* **Theobald, Karlheinz, y otros.** s.l. : GMS German Medical Science — an Interdisciplinary Journal, 2009.
8. *Observational studies: why are they so important?* **Alessandro Wasum MarianiI, Paulo Manuel Pêgo-FernandesII.** São Paulo, Brazil : Sao Paulo Med J., 2014, Vols. 10.1590/1516-3180.2014.1321784.
9. **McCully, Stuart.** *An introduction to the considerations when planning, conducting and reporting non-interventional studies (NIS).* s.l. : Compliance Healthcheck Consulting UK Ltd, 2013.
10. *Importance of Observational Studies in Understanding Regional Clinical Practice: Rationale and Design of the...* **BK Sahay, V Seshiah.** s.l. : SUPPLEMENT TO JAPI, 2013, Vol. 61.
11. **RAE.** Real Academia Española. [En línea] <http://www.rae.es/>.
12. *Sistemas de Gestión de Calidad - Fundamentos y Vocabulario. . 9001:2005, ISO (the International Organization for Standardization- ISO.* Suiza. : s.n., 2005 .
13. *How can the Quality of Medical Data in Pharmacovigilance, Pharmacoepidemiology and Clinical Studies be Guaranteed?* **François Alla, Myriam Rosilio, Christian Funck-Brentano and others.** Francia : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, 2012, Vols. 68 (4): 217–223.
14. **GCP Journal.** *GCP Journal.* [Online] <http://www.crgcp.org/content/>.

15. CenterWatch. *CenterWatch*. [Online] <http://www.centerwatch.com/>.
16. MedLine. *MedLine*. [Online] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/>.
17. PubMed. *PubMed*. [Online] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
18. Nature. *Nature*. [Online] <http://www.nature.com/>.
19. Journal of Clinical Research and Bioethics. *Journal of Clinical Research and Bioethics*. [Online] <http://omicsonline.org/clinical-research-bioethics.php>.
20. Journal of Clinical Medicine Research. *Journal of Clinical Medicine Research*. [Online] <http://www.jocmr.org/>.
21. <http://www.biomedcentral.com/>. [En línea]
22. *Encuestas transversales*. Bernardo Hernández, D.Sc., Héctor Eduardo Velasco-Mondragón, M. en C. 5, Mexico : salud pública de México, 2000, Vol. 42.
23. *Observational research methods. Research design II: Observational research methods. Research design II*. Mann, Dr C J. 54-60, Taunton, Somerset, UK : s.n., 2003, Vol. 20.
24. *Understanding and Using Factor Scores: Considerations for the Applied Researcher*. Christine DiStefano, Min Zhu, Diana Míndrilă. 20, South Carolina : Practical Assessment, Research & Evaluation, 2009, Vol. 14.
25. SPSS, IBM. Opciones de ANOVA. *IBM Knowledge Center*. [En línea] IBM. https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/es/SSEP7J_10.1.1/com.ibm.swg.ba.cognos.ug_cr_rptstd.10.1.1.doc/c_id_obj_anova.html.
26. —. Uso de ANOVA de una vía para comparar las medias. *IBM Knowledge Center*. [En línea] IBM. https://www.ibm.com/support/knowledgecenter/es/SSEP7J_10.1.1/com.ibm.swg.ba.cognos.ug_cr_rptstd.10.1.1.doc/t_id_task_anova.html.
27. ANMAT, Ministerio de Salud. Resolución 1480/2011. *Guía para Investigaciones con Seres Humanos*. Ciudad de Buenos Aires : ANMAT, 2011.
28. El Sevier. *El Sevier*. [En línea] <http://www.elsevier.com/>.
29. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. *Métodos no paramétricos para la comparación de dos muestras*. A Coruña : s.n., 2007.
30. *Selecting Observational Studies for Comparing Medical Interventions*. Susan Norris, MD, MPH, et al. s.l. : NCBI, 2010.
31. *When are observational studies as credible as randomised trials?* Jan P Vandenbroucke, MD. s.l. : The Lancet, 2004.