

| | | |
|--|--|---|
|  CSSP CONSEJO SUPERIOR DE SALUD PÚBLICA | CONSEJO SUPERIOR DE SALUD PÚBLICA | Código: CSSP-MBPC-01 |
| | MANUAL DE PROCESOS Y PROCEDIMIENTOS | Versión: 02 Fecha: 31/3/2022 |

**MANUAL DE PROCEDIMIENTOS Y LISTA DE
 VERIFICACION DE AUDITORIA DE BUENAS
 PRACTICAS CLINICAS**

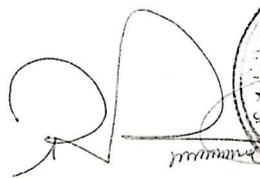
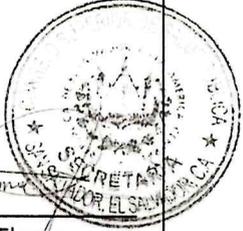
CONSEJO SUPERIOR DE SALUD PÚBLICA
UNIDAD TECNICA DE CERTIFICACION DE SERVICIOS DE SALUD

AUTORIZÓ:

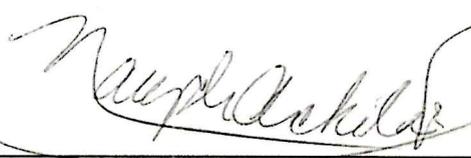
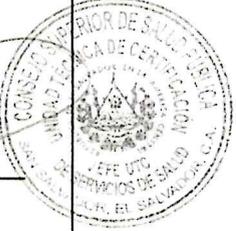


 Lic. Daniel Quinteros
 Presidente CSSP

VISTO BUENO:



 Licda. Alejandra Montano de Flores
 Secretaria General del CSSP

ELABORÓ:



 Nancy Castro de Archila
 Jefe Unidad Técnica de Certificación

Contenido

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 1 |
| 2.1 OBJETIVO GENERAL | 1 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 1 |
| 3. ALCANCE..... | 2 |
| 4. BASES LEGALES | 2 |
| 5. RESPONSABILIDADES..... | 2 |
| 6. REQUISITOS..... | 2 |
| 7. ACRÓNIMOS | 3 |
| 8. CONTENIDO..... | 3 |
| 9. GLOSARIO..... | 21 |
| 10. ANEXO..... | 32 |
| I. GUÍA PARA AUDITORIAS A UN INVESTIGADOR CLÍNICO..... | 32 |
| 1. PLANIFICACIÓN DE LA AUDITORIA..... | 32 |
| 1.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS | 32 |
| 1.2. SELECCIÓN DE LOS AUDITORES..... | 32 |
| 1.3. PREPARACIÓN PARA LA AUDITORIA..... | 33 |
| 1.4. PROGRAMACIÓN DE LA AUDITORIA | 33 |
| 2. REALIZACIÓN DE LA AUDITORIA | 34 |
| 2.1. REUNION DE APERTURA | 34 |
| 2. 2. REVISIÓN DE LOS REGISTROS DEL ESTUDIO | 34 |
| 2.3. REVISION DE LOS REGISTROS..... | 34 |
| 2.4. PROTOCOLO..... | 35 |
| 2.5. REGISTROS DE LOS SUJETOS..... | 36 |
| 2.6. DOCUMENTACIÓN DE PROTECCIÓN DE SUJETOS HUMANOS..... | 37 |
| 2.7 OTROS REGISTROS E INSTALACIONES DEL CENTRO | 37 |
| 2.8. REUNION DE CIERRE Y CONCLUSIÓN DE LA AUDITORIA | 38 |
| 3. RESULTADO Y SEGUIMIENTO DE LA AUDITORIA..... | 38 |

1. INTRODUCCIÓN

Un ensayo clínico es un estudio sistemático, que sigue en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales. Tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos y/o identificar las reacciones adversas del producto de investigación y/o estudiar la farmacocinética de los principios activos, con el objetivo de establecer su eficacia y seguridad. Los estudios clínicos son necesarios para encontrar nuevas respuestas terapéuticas a las distintas enfermedades.

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Auditar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas a establecimientos de salud inscrito y autorizado por el Consejo Superior de Salud Pública y otros en el ámbito público en los cuales se realiza investigación clínica, con el fin proteger los derechos de los sujetos involucrados en la investigación.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir las directrices para el personal de auditoria encargado de las Buenas Prácticas Clínicas a realizar en los diferentes Centros de Investigación.
- Emitir certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas conforme a las presente Guía de Verificación.

3. ALCANCE

Esta guía es de aplicación a todos los estudios clínicos que se realizan en establecimientos de salud de El Salvador ya sea en el ámbito público y privado.

4. BASES LEGALES

- Art. 68 Constitución de la República.
- Artículo 16 Ley de deberes y derechos de los pacientes y prestadores de servicios de salud.
- Guía de Buenas Prácticas Clínicas (Documento de las Américas).
- Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas en Establecimientos en los que se Realizan Investigaciones o Ensayos Clínicos (Adaptación de la Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización ICHE 6R1).
- Manual de Procedimientos Operativos Estándar para Comités de Ética de la Investigación en Salud.
- Artículo 39, Ley del Consejo Superior de Salud Pública y de la Juntas de Vigilancias de las Profesiones de Salud.

5. RESPONSABILIDADES

- Auditor de BPC del Consejo Superior de Salud Pública.
- Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud (CNEIS).
- Investigador Principal.

6. REQUISITOS

- El auditor debe de tener conocimiento sobre la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (Documento de las Américas) así como su respectiva interpretación y del Lineamiento para realizar auditorías de Buenas Prácticas Clínicas entre otros.

- El auditor debe de contar con certificado de aprobación de Curso de Buenas Prácticas Clínicas y tener experiencia en Auditorías.

7. ACRÓNIMOS

- **AC:** Aseguramiento de la Calidad
- **BPC:** Buenas Prácticas Clínicas
- **CC:** Control de Calidad
- **CEI:** Comité de Ética Independiente
- **CIMD:** Comité Independiente de Monitoreo de Datos
- **CRI:** Consejo de Revisión Institucional
- **CSSP:** Consejo Superior de Salud Pública
- **EA:** Evento Adverso
- **EAS:** Evento Adverso Serio
- **FRC:** Formulario de Reporte de Casos
- **ICH:** International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización)
- **OIC:** Organización de Investigación por Contrato
- **POE:** Procedimiento Operativo Estándar
- **RAM:** Reacción Adversa Medicamentosa

8. CONTENIDO

✓ **Criterio Crítico:**

Es aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas Clínicas, afecta en forma inadmisibile el estudio clínico.

✓ **Criterio Mayor:**

Es aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas Clínicas, puede afectar en forma grave el estudio clínico.

I.DATOS GENERALES

Fecha de auditoria: _____

Nombre del Auditor Líder y Auditores: _____

Alcance de la Auditoría: _____

II. INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

Nombre del Estudio: _____

Nombre del Investigador Principal: _____

Nombre del Coordinador del Estudio: _____

III INFORMACION DEL ESTABLECIMIENTO

Nombre del Establecimiento: _____

Dirección: _____

Número de inscripción CSSP: _____

Número de Teléfono: _____

Correo Electrónico: _____

Nombre del Regente: _____

| CAPÍTULO | ÍTEM | TÍTULO | CRITERIO | SI | NO | NA | OBSERVACIONES |
|------------|--------------|---|----------|----|----|----|---------------|
| | | ¿El establecimiento posee certificado de apertura y funcionamiento extendido por el Consejo Superior de Salud Pública? | CRITICO | | | | |
| | | ¿El establecimiento se encuentra solvente con el pago de la anualidad? | CRITICO | | | | |
| | | ¿El Certificado de apertura y funcionamiento se encuentra colocado en un lugar visible al público? | MAYOR | | | | |
| 8 | | INVESTIGADOR PRINCIPAL | | | | | |
| 8.1 | | COMPETENCIA DEL INVESTIGADOR Y ACUERDOS | | | | | |
| | 8.1.1 | ¿El investigador principal está inscrito en la Junta de Vigilancia, presenta carnet vigente? | CRITICO | | | | |
| | 8.1.2 | ¿Tiene su Licencia profesional vigente? | CRITICO | | | | |
| | 8.1.3 | ¿Los sub-investigadores / coordinadores están inscritos en la Junta de Vigilancia, presenta carnet vigente? | CRITICO | | | | |
| | 8.1.4 | ¿Los profesionales inscritos ante las Juntas de Vigilancia se encuentran solventes con el pago de la anualidad, presenta carnet vigente? | CRITICO | | | | |
| | 8.1.5 | ¿El investigador cuenta con una lista de las personas apropiadamente calificadas a quien este haya delegado tareas significativas relacionadas con el estudio, demuestra competencia de dicho personal? | CRITICO | | | | |
| 8.2 | | RECURSOS ADECUADOS | | | | | |
| | 8.2.1 | ¿Cumple con los tiempos de seguimiento de los pacientes enrolados en el estudio (cronograma)? | CRITICO | | | | |
| | 8.2.2 | ¿Cumple con todas las actividades programadas según el protocolo? | CRITICO | | | | |

| | | | | | | |
|-------|---|---------|--|--|--|--|
| 8.2.3 | ¿Cuenta con evidencia documental emitida por el patrocinador en la cual el establecimiento cumple con los requerimientos necesarios para conducir el estudio de manera apropiada y segura? | CRITICO | | | | |
| 8.2.4 | ¿Cuenta con registro del entrenamiento proporcionado por el patrocinador sobre el protocolo que se esta evaluando?. | CRITICO | | | | |
| 8.2.5 | ¿Cuenta con un registro de la delegación de funciones del personal involucrado en el estudio de investigación evaluado? | CRITICO | | | | |
| 8.3 | ATENCIÓN MÉDICA A LOS SUJETOS DE ESTUDIO | | | | | |
| 8.3.1 | ¿El investigador asegura durante y después de la participación del sujeto en un estudio de proporcionarle atención médica apropiada en caso de algún evento adverso? ¿Presenta registros de valores de laboratorio y protocolo a seguir? | CRITICO | | | | |
| 8.3.2 | ¿Se han presentado casos en el que el sujeto que se ha sometido al estudio se retire voluntariamente, por decisión del investigador o abandono del estudio? ¿Ha documentado el motivo de dicho retiro o abandono? | MAYOR | | | | |
| 8.4 | COMUNICACIÓN CON EL CNEIS/CEI | | | | | |
| 8.4.1 | ¿Cuenta el investigador con el folleto del investigador? | CRITICO | | | | |
| 8.5 | CUMPLIMIENTO CON EL PROTOCOLO | | | | | |
| 8.5.1 | ¿El investigador conduce el estudio de acuerdo con el último protocolo aprobado por el CNEIS? ¿Cuenta el protocolo con hoja de firmas (patrocinador y/o investigador) | CRITICO | | | | |
| 8.5.2 | ¿Documentan y explican cualquier desviación del protocolo? | CRITICO | | | | |
| 8.5.3 | ¿Presentan registros que indican la severidad de la desviación y su seguimiento? | CRITICO | | | | |
| 8.5.4 | ¿Posee evidencia de las acciones tomadas por el investigador para eliminar un peligro inminente al sujeto de estudio? | CRITICO | | | | |
| 8.5.5 | ¿Fue necesario realizar una desviación o cambio al protocolo? | CRITICO | | | | |

| | | | | | | |
|-------|--|----------------|--|--|--|--|
| 8.5.6 | ¿Estas desviaciones o cambios generan propuestas de enmiendas al protocolo? | CRITICO | | | | |
| 8.5.7 | ¿Existen registros de notificación al CNEIS de dichas desviaciones o cambios? | CRITICO | | | | |
| 8.6 | PRODUCTO EN INVESTIGACION | | | | | |
| 8.6.1 | ¿El investigador cumple con la responsabilidad de llevar la contabilidad del producto en investigación? | MAYOR | | | | |
| 8.6.2 | ¿Presenta registros de recepción del producto (las condiciones de entrega, temperatura,etc) para verificar la trazabilidad del producto. | MAYOR | | | | |
| 8.6.3 | En caso de que el investigador delega a otra persona entrenada o capacitada la contabilidad del producto, muestra los atestados (referentes al producto de investigación) correspondientes que demuestren su competencia para realizar dicha actividad? | MAYOR | | | | |
| 8.6.4 | ¿El investigador o el responsable delegado de la distribución del producto poseen registros del inventario en el sitio de investigación? | MAYOR | | | | |
| 8.6.5 | ¿El investigador o el responsable delegado de la distribución del producto presentan registro del uso realizado por cada sujeto que participa en la investigación? | CRITICO | | | | |
| 8.6.6 | Si ya se realizó la devolución al patrocinador del producto en investigación, ¿Presenta la documentación correspondiente?; o si en su defecto se ha realizado ya una disposición alterna del mismo, ¿Cuenta con la documentación que lo respalde? NOTA: Considerando pero no limitando en lo que respecta al producto: número de lote, fechas de caducidad, números de código único asignados al producto de investigación, dosis especificadas del producto. | MAYOR | | | | |

| | | | | | |
|-------|--|----------------|--|--|--|
| 8.6.7 | El producto en investigación cumple con las especificaciones regulatorias aplicables, presentando evidencia o registro de la autorización de la entidad regulatoria encargado del ingreso del producto de investigación en estudio. Si el producto de investigación es de producción nacional debe presentar el registro correspondiente ante la entidad regulatoria nacional. | CRITICO | | | |
| 8.6.8 | ¿El producto en investigación es utilizado únicamente para el estudio de investigación de acuerdo con el protocolo aprobado? ¿Presenta registro de la trazabilidad del producto? | CRITICO | | | |
| 8.6.9 | ¿El investigador o la persona designada por este explican el uso correcto del producto en investigación a cada sujeto y verifica los intervalos apropiados para el estudio, y que cada sujeto este siguiendo las instrucciones en forma adecuada? ¿Tiene registros | CRITICO | | | |
| 8.7 | PROCESOS DE ASIGNACION ALEATORIA Y ROMPIMIENTO DE CEGAMIENTO | | | | |
| 8.7.1 | ¿El investigador sigue los procedimientos de asignación aleatoria del estudio? ¿Presenta registros? | CRITICO | | | |
| 8.7.2 | ¿Si el estudio es ciego, documenta y explica el investigador al patrocinador cualquier rompimiento prematuro del código del producto en investigación? | CRITICO | | | |
| 8.8 | CONSENTIMIENTO/ASENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO. | | | | |
| 8.8.1 | ¿Cuenta con el consentimiento/asentimiento informado y de cualquier otra información escrita que se le proporcione al sujeto con la opinión favorable del CNEIS? | CRITICO | | | |
| 8.8.2 | Agregar al ítem : Posee evidencias de las enmiendas realizadas al consentimiento/asentimiento que fueron aprobadas por el CNEIS | CRITICO | | | |

| | | | |
|--|--|----------------|--|
| | <p>8.8.3 ¿El investigador o una persona designada por el investigador ha informado completamente al sujeto sobre todos los aspectos pertinentes del estudio incluyendo opinión favorable por parte del CNEIS?.Se encuentra el designado identificado en el registro de delegación de funciones del estudio.</p> | CRITICO | |
| | <p>8.8.4 ¿Antes de obtener el consentimiento/asentimiento informado el investigador proporciona al sujeto o a un representante legalmente aceptado tiempo suficiente y la oportunidad de preguntar sobre los detalles del estudio? ¿Todas las preguntas fueron respondidas satisfactoriamente? ¿Presenta registro?</p> | CRITICO | |
| | <p>8.8.5 ¿Contiene el consentimiento/asentimiento informado la fecha y firmas de sujeto o representante legalmente aceptado y por la persona que condujo la discusión del consentimiento/asentimiento informado?</p> | CRITICO | |
| | <p>8.8.6 ¿En el caso de que un sujeto no pueda leer o si su representante legalmente aceptado tampoco pueda leer se ha contado con un testigo imparcial durante toda la discusión del consentimiento/asentimiento informado?</p> | CRITICO | |
| | <p>8.8.7 ¿Se le entrego al sujeto o su representante legalmente aceptado: 1-Copia de la hoja de consentimiento/asentimiento informado, firmada y fechada. 2- Copia de las actualizaciones de la hoja de consentimiento/asentimiento informado firmada y fechada. 3- Copia de cualquier enmienda a la información escrita proporcionada a los sujetos. De ser necesario presenta evidencia del proceso de la obtención del consentimiento/asentimiento informado proporcionado a los sujetos de estudio posterior a una enmienda/adenda aprobada del consentimiento informado?</p> | CRITICO | |
| | <p>8.8.8 Posee evidencia de que si el sujeto de estudio pertenece a una población vulnerable y fue debidamente informado de la intervención.</p> | CRITICO | |

| | | | | | | | |
|---------------|--|----------------|--|--|--|--|--|
| 8.9 | REGISTROS E INFORMES | | | | | | |
| 8.9.1 | ¿Son legibles, precisos, completos y actualizados, atribuibles, contemporáneos, originales y trazables los datos reportados que reporta el investigador al patrocinador en los FRCs (Formulario de Reporte de Casos)? (Proceso estandarizado). | CRITICO | | | | | |
| 8.9.2 | ¿Se evidencia en los reportes del monitor hallazgos de discrepancia de la información y cuál fue el manejo para solventar estos hallazgos? | CRITICO | | | | | |
| 8.9.3 | ¿Presenta el FRC fechas, explicación y aval del investigador de cuando ocurrieron los cambios o correcciones? | CRITICO | | | | | |
| 8.9.4 | Posee la documentación regulatoria aplicable para su estudio de investigación. Se Acorde al apartado 8 de la guía de buenas prácticas vigentes. Se sugiere que se pueda aunar al investigador la opción de un delegado competente para atender la auditoria. | CRITICO | | | | | |
| 8.10 | INFORMES DE AVANCE | | | | | | |
| 8.10.1 | ¿El investigador cuenta con los registros de las entregas de los resúmenes escritos del estatus del estudio en forma semestral o cuando lo ha solicitado el CNEIS? | CRITICO | | | | | |
| 8.10.2 | Existe evidencia de reportes de seguridad o eventos adversos. Sean estos en el centro donde se lleva a cabo la investigación en el país o en otros países que estén llevando esta misma investigación. | CRITICO | | | | | |
| 8.11 | INFORME DE SEGURIDAD | | | | | | |
| 8.11.1 | ¿Llevan los registros de todos los eventos adversos serios (EAS) reportados al patrocinador? | CRITICO | | | | | |
| 8.11.2 | ¿Los reportes cumplen con los estándares definidos para el reporte de eventos adversos serios (los emitidos por la entidad reguladora)? | CRITICO | | | | | |

| | | | | | |
|--------|--|----------------|--|--|--|
| 8.11.3 | ¿Se reportan al patrocinador los eventos adversos y anomalías de laboratorios identificadas en el protocolo como críticas para las evaluaciones de seguridad, de acuerdo a los requerimientos de informe y dentro de los periodos de tiempo especificados por el patrocinador en el protocolo? | CRITICO | | | |
| 8.11.4 | Si durante el transcurso de la investigación ocurrieran fallos de sujetos enrolados al estudio, estos se han reportado al patrocinador y al CNEIS, de acuerdo al procedimiento escrito? | CRITICO | | | |
| 8.12 | TERMINACION O SUSPENSIÓN PREMATURA DEL ESTUDIO | | | | |
| 8.12.1 | ¿Cuenta con procedimiento escrito en el caso de terminación o suspensión prematura de un estudio? | CRITICO | | | |
| 8.12.2 | De haberse presentado la suspensión prematura del estudio cuenta con su respectivo registro y notificación a las autoridades regulatorias locales | CRITICO | | | |
| 8.12.3 | ¿El procedimiento especifica que si el investigador termina o suspende un estudio sin previo acuerdo del patrocinador, el investigador deberá informar inmediatamente al patrocinador y al CNEIS y dar explicación escrita detallada del porqué de esa determinación? | CRITICO | | | |
| 8.13 | INFORME FINAL POR PARTE DEL INVESTIGADOR | | | | |
| 8.13.1 | ¿Al finalizar un estudio, el investigador envía notificación de finalización del estudio al CNEIS? | CRITICO | | | |
| 8.13.2 | ¿Al finalizar el estudio, el investigador envía el resumen de los resultados del estudio al CNEIS? | CRITICO | | | |
| 8.14 | PATROCINADOR/ ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD | | | | |

| | | | | | |
|--------|--|----------------|--|--|--|
| 8.14.1 | ¿El investigador cuenta con procedimientos estándar de operación, que verifiquen su cumplimiento acorde al protocolo y correspondiente a las BPC y requerimientos regulatorios aplicables? | CRITICO | | | |
| 8.14.2 | El investigador cuenta con registros y reportes que verifiquen su cumplimiento acorde al protocolo y correspondiente a las BPC y requerimientos regulatorios aplicables? | CRITICO | | | |
| 8.14.3 | El investigador cuenta con documento que garantice el acceso a auditores y monitores, así como el acceso directo a todos los documentos, registros y sitios relacionados con el estudio. | CRITICO | | | |
| 8.15 | ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACION POR CONTRATO (OIC) | | | | |
| 8.15.1 | ¿El desarrollo y/o monitoreo del estudio de investigación ha sido transferido por el patrocinador a una OIC? | CRITICO | | | |
| 8.15.2 | ¿Existe un contrato que muestre las responsabilidades delegadas a la OIC ? | CRITICO | | | |
| 8.15.3 | ¿Cuáles son los mecanismos de control implementados por la OIC para asegurar la calidad y el control del estudio o los datos que de este se obtengan? | CRITICO | | | |
| 8.15.4 | ¿Tienen por escrito y especifican cada una de las tareas y funciones relacionadas con el estudio que sea transferida y asumida por una OIC? | CRITICO | | | |
| 8.15.5 | ¿Especifican por escrito que las tareas y funciones que no han sido transferidas y asumidas por una OIC serán retenidas por el patrocinador? | CRITICO | | | |
| 8.16 | EXPERTOS MÉDICOS | | | | |
| 8.16.1 | ¿El patrocinador cuenta con el listado de consultores y asesores calificados en el cual detalle nombre y contactos de cada uno de ellos para dar asesoría en cuanto a las preguntas o problemas médicos relacionados con el estudio? | CRITICO | | | |
| 8.17 | DISEÑO DEL ESTUDIO | | | | |

| | | | | | | |
|------|--------|---|----------------|--|--|--|
| | 8.18.6 | ¿Conserva el investigador los documentos esenciales específicos del patrocinador de conformidad con los requerimientos regulatorios aplicable del país o países donde se aprueba del producto? | CRITICO | | | |
| | 8.18.7 | ¿En el caso de haberse suspendido el desarrollo clínico de un producto en investigación el patrocinador ha notificado a los investigadores del estudio y al CNEIS así como a todas las autoridades regulatorias la suspensión?, ¿Presenta registro de notificaciones?. | CRITICO | | | |
| | 8.18.8 | ¿Se ha notificado a las autoridades en el caso de transferencia de la propiedad de los datos según lo estipulen los requerimientos regulatorios aplicables? ¿Presentan registros? | CRITICO | | | |
| 8.19 | | ASIGNACION DE TAREAS Y FUNCIONES | | | | |
| | 8.19.1 | ¿El patrocinador define, establece y asigna todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio?, ¿Cómo lo demuestra? | CRITICO | | | |
| 8.20 | | COMPENSACION PARA LOS SUJETOS E INVESTIGADORES | | | | |
| | 8.20.1 | ¿Cuenta el patrocinador con póliza vigente de seguro proporcionada por el patrocinador o adquirida a título personal que cubra contrademandas que surjan del estudio excepto por demandas que surian por mala práctica o negligencia? | CRITICO | | | |
| | 8.20.2 | ¿Cuenta el patrocinador con una póliza vigente y procedimiento escrito de como activar la póliza, que especifique que abordará los costos del tratamiento de los sujetos de estudio en el caso de daños relacionados con el mismo, conforme con los requerimientos regulatorios aplicables? | CRITICO | | | |
| | 8.20.3 | ¿Cumple el método y la forma de compensación con los requerimientos regulatorios en el caso de que el o los sujetos del estudio lo reciban? | CRITICO | | | |
| 8.21 | | FINANCIAMIENTO | | | | |

| | | | | | |
|--------|---|----------------|--|--|--|
| 8.21.1 | ¿Cuentan con documento de responsabilidades adquiridas en costo a aspectos financieros entre el patrocinador y el investigador? | CRITICO | | | |
| 8.22 | INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO EN INVESTIGACION | | | | |
| 8.22.1 | Cuenta el investigador con manual o folleto del investigador? | CRITICO | | | |
| 8.22.2 | El manual o folleto del investigador vigente está autorizado por el ente regulador? | CRITICO | | | |
| 8.22.3 | El patrocinador determina para el producto en investigación lo siguiente : Temperatura. Medición de tiempo de almacenamiento. Líquidos reconstituyentes y procedimientos. Equipo para infusión. ¿Cuenta con registros en los que se comprueben que el patrocinador ha informado a todas las partes involucradas e estas determinaciones? | CRITICO | | | |
| | "MANUFACTURA, EMPAQUETADO, ETIQUETADO Y CODIFICACION DEL PRODUCTO DE INVESTIGACION" | | | | |
| 8.22.4 | ¿El producto se recibe y coincide con las especificaciones descritas por el patrocinador al investigador? | CRITICO | | | |
| 8.22.5 | ¿Posee una guía de identificación de producto asignado para evitar el rompimiento del ciego (cuando aplique)? | CRITICO | | | |
| 8.23 | SUMINISTRO Y MANEJO DE PRODUCTO EN INVESTIGACION | | | | |
| 8.23.1 | ¿El patrocinador ha sido responsable de suministrar el producto de investigación? Cuenta con factura comercial de cada envío que ha ingresado. | CRITICO | | | |
| 8.23.2 | Se ha cumplido con la cronología de la aprobación de la DNM, antes de que se suministre producto al investigador, ¿Cuenta con los visados correspondientes a las facturas comerciales? | CRITICO | | | |

| | | | | | |
|--------------------|--|----------------|--|--|--|
| | <p>8.23.3 Cuenta el investigador con registros en conformidad con sus procedimientos y requerimientos regulatorios aplicables de:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Envió, la recepción, dispensación disposición, devolución y destrucción del producto de investigación. b) Recuperación de los productos de investigación. c) Disposición del producto de investigación sin usar. d) Mantiene la calidad del producto en investigación cumpliendo con las condiciones de almacenamiento y transporte (trazabilidad) establecidas por el fabricante. e) Destrucción del producto de investigación. | CRITICO | | | |
| <p>8.24</p> | <p>ACCESO A LOS REGISTROS Existe en el consentimiento/asentimiento una sección por escrito donde el sujeto de investigación autoriza que se tenga acceso directo a sus registros médicos originales para el monitoreo, auditoría, revisión del CNEIS e inspección regulatoria relacionada al estudio?</p> | CRITICO | | | |
| <p>8.25</p> | <p>INFORMACION DE SEGURIDAD ¿Cuenta el investigador con registro de las notificaciones recibidas por parte del patrocinador de los hallazgos que pudieran afectar la seguridad de los sujetos de investigación, el impacto del desarrollo del estudio o afectar la aprobación del CNEIS?</p> | CRITICO | | | |
| <p>8.26</p> | <p>REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS ¿Reportan al CNEIS y al patrocinador de todas los eventos de seguridad que sean serios?, ¿Cuentan con registros de esos reportes? ¿Cumplen los reportes de reacciones adversas para ensayos clínicos con los requerimientos regulatorios vigentes en El Salvador para el manejo de datos clínicos de seguridad?</p> | CRITICO | | | |

| | | | | | | | |
|------|--------|--|----------------|--|--|--|--|
| 8.27 | 8.26.3 | ¿Cuentan con registros enviados al CNEIS de todas las actualizaciones y reportes periódicos de seguridad, según lo estipulado por requerimientos regulatorios vigentes en El Salvador? | CRITICO | | | | |
| | | MONITOREO | | | | | |
| | 8.27.1 | ¿Realizan monitoreo al estudio para verificar que: a) Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos. b) Los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar de los documentos fuente. c) La conducción del estudio este en conformidad con el protocolo/enmiendas, aprobado con BPC y con los requerimientos obligatorios aplicables. ¿Cómo realizan los monitoreos?, ¿Presentan registros de dichos monitoreos? | CRITICO | | | | |
| | 8.27.2 | ¿Cuentan con reportes escritos de inspección, monitoreo y auditoría por cada visita? ¿Los reportes incluyen fecha, lugar, nombre del monitor, nombre del investigador, declaraciones referentes a hallazgos, resumen de lo que se revisó, hechos, desviaciones encontradas, conclusiones, acciones tomadas o por tomar para asegurar el cumplimiento? | CRITICO | | | | |
| | 8.27.3 | ¿Cuentan con auditorias como parte de la implementación del aseguramiento de la calidad? | CRITICO | | | | |
| | 8.27.4 | ¿Se documenta el plan de auditoría o monitoreo? | MAYOR | | | | |
| | 8.27.5 | ¿Se documentan y se da seguimiento las observaciones y hallazgos del auditor / monitor? | CRITICO | | | | |
| 8.28 | | INCUMPLIMIENTO | | | | | |
| | 8.28.1 | ¿Cuentan con registro de la acción correctiva resultado del monitoreo, inspección o auditoría para asegurar seguimiento o resolución de los hallazgos identificados? | CRITICO | | | | |

| | | | | | | |
|--------|---|---------|--|--|--|--|
| 8.28.2 | ¿Existe procedimiento en el cual indique que si en las auditorias identifican incumplimientos serios persistentes por parte del investigador, el patrocinador deberá terminar la participación en el estudio del investigador y si esto sucede notificar al CNEIS? | CRITICO | | | | |
| 8.28.3 | ¿Tienen documento el cual indica las posibles causas del porque se puede suspender prematuramente un estudio clínico? | CRITICO | | | | |
| 8.29 | ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS | | | | | |
| 8.29.1 | Cuentan con la guía de captación e ingreso de datos que solicita el patrocinador de acuerdo al protocolo. | CRITICO | | | | |
| 8.29.2 | ¿Cuentan con FRCs y estas están diseñadas para registrar los datos requeridos por protocolo del estudio? | CRITICO | | | | |
| 8.29.3 | ¿Cuenta con registro de entrenamiento que compruebe que los investigadores han recibido instrucciones para el seguimiento del protocolo, el cumplimiento de un conjunto uniforme de estándares para la evaluación de hallazgos clínicos y de laboratorio y de cómo llenar los FRCs? | CRITICO | | | | |
| 8.29.4 | ¿Cómo demuestra que existe una fácil comunicación entre los investigadores?, ¿Cuenta con registros? | CRITICO | | | | |
| 8.30 | INFORMACION GENERAL | | | | | |
| 8.30.1 | Presenta el protocolo de estudio: 1-Título. 2-Fecha de elaboración del protocolo. 3-Version. 4- Número de identificación. 5-Descripción del producto. 6-Nombre del patrocinador. | CRITICO | | | | |
| 8.30.2 | ¿Se proporciona el listado de personas vinculadas en el proyecto de investigación? | CRITICO | | | | |

| | | | | | | |
|--------|--|----------------|--|--|--|--|
| 8.30.3 | ¿Entre los documentos del estudio se identifica alguno donde se incluya el nombre del investigador principal, dirección del sitio de investigación y medio de contacto? | CRITICO | | | | |
| 8.31 | ANTECEDENTES | | | | | |
| 8.31.1 | ¿Contiene el protocolo nombre y descripción del producto en investigación y este coincide con el protocolo presentado ante el CNEIS? | CRITICO | | | | |
| 8.31.2 | ¿Contiene el protocolo un resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos que potencialmente tienen significancia clínica y de estudios clínicos que son relevantes para el estudio, y este coincide con el protocolo presentado ante el CNEIS? | CRITICO | | | | |
| 8.31.3 | ¿Contiene el protocolo un resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiere, para los seres humanos, y este coincide con el protocolo presentado ante el CNEIS? | CRITICO | | | | |
| 8.31.4 | ¿Contiene el protocolo descripción y justificación de la vía de administración, dosis, esquema de dosis, y periodos de tratamientos y este coincide con el protocolo presentado ante el CNEIS? | CRITICO | | | | |
| 8.31.5 | ¿Contiene el protocolo una declaración de que el estudio será conducido en conformidad con el protocolo, las BPC y los requerimientos regulatorios aplicables, y este coincide con el protocolo presentado ante el CNEIS? | CRITICO | | | | |
| 8.31.6 | ¿Contiene el protocolo descripción de la población que se va a estudiar, y este coincide con el protocolo presentado ante el CNEIS? | CRITICO | | | | |
| 8.32 | OBJETIVOS Y PROPOSITOS DEL ESTUDIO | | | | | |
| 8.32.1 | ¿Poseen una descripción detallada de los objetivos y propósitos de estudio?, ¿Cómo le dan cumplimiento?, ¿Presentan registros que lo compruebe? | CRITICO | | | | |
| 8.33 | DISEÑO DEL ESTUDIO | | | | | |

| | | | | | |
|--------|---|----------------|--|--|--|
| 8.33.1 | ¿Cuáles son las medidas tomadas para minimizar el sesgo? ¿Incluye asignación aleatoria y cegamiento? | CRITICO | | | |
| 8.33.2 | ¿Poseen una descripción de los tratamientos del estudio, las dosis, esquemas del producto en investigación, así como la descripción de la forma de dosis, empaque y etiquetado del producto en investigación? | CRITICO | | | |
| 8.33.3 | ¿Tienen por escrito la duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del estudio, incluyendo el seguimiento (si lo hubiera)? | CRITICO | | | |
| 8.33.4 | ¿Cuentan con procedimiento que describa los criterios para discontinuar o suspender sujetos que forman parte del estudio? | CRITICO | | | |
| 8.34 | ASEGURAMIENTO DE CALIDAD | | | | |
| 8.34.1 | Manejo de datos y custodia de registros ¿Cuentan con procedimiento que defina como manejar y resguardar los datos durante el desarrollo y la finalización de la investigación? | CRITICO | | | |
| 8.35 | POLITICA DE PUBLICACION | | | | |
| 8.35.1 | ¿Cuentan con documento que especifique la Política de Publicación? | CRITICO | | | |

9. GLOSARIO

- **Acceso Directo** Autorización para examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación de un estudio clínico. Cualquiera de las partes (por ejemplo, autoridades y auditores del patrocinador) que tenga acceso directo, deberá tomar todas las precauciones razonables, dentro de lo estipulado en los requerimientos regulatorios aplicables, para mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos y de la información propiedad del patrocinador.
- **Aprobación por el CNEIS** La decisión afirmativa del Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud de que el estudio clínico fue revisado y puede ser conducido en la institución dentro de los lineamientos establecidos por el CNEIS, la institución, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.
- **Aseguramiento de la Calidad (AC)** Todas aquellas acciones planeadas y sistemáticas que se establecen para garantizar que el estudio se está realizando y que los datos son generados, documentados, registrados y reportados en cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.
- **Asignación Aleatoria** El proceso de asignar a los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control utilizando el azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo.
- **Auditoría** Un examen sistemático e independiente de las actividades y documentos relacionados con el estudio para determinar si las actividades evaluadas fueron realizadas y los datos fueron registrados, analizados y reportados con exactitud de acuerdo al protocolo, procedimientos estándar de operación del patrocinador (PEOs), Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.
- **Certificado de Auditoría** Una declaración del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas producto de una auditoría.

- **Documentos de Auditoria** Documentación que permite una reconstrucción del curso de los eventos.
- **Reporte de Auditoria** Una evaluación escrita por parte del auditor del patrocinador sobre los resultados de la auditoría.
- **Consejo Superior de Salud Pública (CSSP)** Es una corporación de Derecho Público, autónoma, con capacidad jurídica para contraer derechos y adquirir obligaciones e intervenir en juicios. Su existencia es reconocida por el Art. 68 de la Constitución de la República y su organización y funciones están reguladas por el Código de Salud, Ley del Sistema Nacional Integrado de Salud, Ley de deberes y derechos de los Pacientes y la Ley del Consejo Superior de Salud Pública y Juntas de Vigilancia. Es la autoridad competente para la verificación del cumplimiento de los presentes lineamientos.
- **Dirección Nacional de Medicamentos (DNM)** Autoridad Reguladora Nacional en materia de medicamentos, creada por la Ley de Medicamentos según Decreto 1008 de fecha 22 de febrero 2012, publicado en el Diario Oficial No. 43 Tomo No. 392 del 2 de marzo del 2012.
- **Bienestar de los sujetos del estudio** La integridad física y mental de los sujetos que participan en un estudio clínico.
- **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.
- **Cegamiento/Enmascaramiento** Procedimiento en el cual una o más partes del estudio desconocen las asignaciones al tratamiento. El cegamiento simple generalmente se refiere a que el o los sujetos desconocen la asignación; y cegamiento doble se refiere a que el o los sujetos, investigadores, monitor y, en algunos casos, el analista, desconocen la asignación al tratamiento.

- **Código de Identificación del Sujeto** Un identificador único que el investigador asigna a cada sujeto del estudio para proteger la identidad de éste y que se usa en lugar del nombre del sujeto cuando el investigador reporta eventos adversos y/o algún otro dato relacionado con el estudio.
- **Comité Coordinador** Un comité que puede organizar el patrocinador para coordinar la conducción de un estudio multicéntrico.
- **Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud (CNEIS)** Por Acuerdo del Ministerio de Salud, y el Consejo Superior de Salud Pública, se crea el Comité de Bioética Nacional, el veintisiete de abril del año dos mil cinco, que luego fue denominado Comité Nacional de Ética de Investigación Clínica, y posteriormente Comité Nacional de Ética de la Investigación en Salud (CNEIS), en concordancia con las recomendaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura –UNESCO por sus siglas en inglés- y de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud.

El CNEIS, es el ente rector de la Ética de la Investigación en El Salvador, y su principal responsabilidad es velar por la adecuada protección de los derechos de las personas que se involucran como sujetos de estudios en investigaciones para la salud., durante todo su proceso, desde la evaluación de los proyectos, durante su desarrollo y cumplimiento de los compromisos adquiridos por los investigadores y promotores al finalizar sus proyectos; prestando especial atención a los proyectos que puedan incluir sujetos vulnerables. Realiza sus funciones por medio de la emisión de opiniones técnicas a las autoridades competentes en salud.

- **Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD) (Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad, Comité de Monitoreo, Comité de Monitoreo de Datos)** Un comité independiente de monitoreo de datos que el patrocinador puede establecer para evaluar en intervalos el progreso de un estudio clínico, los datos de seguridad y los puntos críticos para la evaluación

de la eficacia y recomendar al patrocinador si se debe continuar, modificar o detener un estudio

- **Comparador (Producto)** Un producto de investigación o comercializado (por ejemplo, control activo) o placebo utilizado como referencia en un estudio clínico.
- **Confidencialidad:** El no revelar a otros, que no sea personal autorizado, información propiedad del patrocinador o la identidad de un sujeto.
- **Consentimiento/asentimiento Informado:** Un 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 éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El consentimiento/asentimiento informado se documenta por medio de una hoja de consentimiento/asentimiento informado escrita, firmada y fechada. Debe entenderse esencialmente como un Proceso y por conveniencia un documento con dos propósitos fundamentales:
 1. Asegurar que la persona controle la decisión de si participa o no en una investigación clínica.
 2. Asegurar que la persona participe sólo cuando la investigación sea consistente con sus valores, intereses y preferencias.Lo más importante del CI no es la obtención del mismo sino el proceso por el que se obtiene; ni el investigador, ni el personal del ensayo deberán coaccionar o influir indebidamente al sujeto para que participe o continúe su participación en el ensayo; debe quedar claro que no se le pide que participe, sino se le INVITA a hacerlo.
- **Contrato:** Un acuerdo escrito, fechado y firmado entre dos personas o más partes involucradas que establece cualquier arreglo sobre la delegación y distribución de labores y obligaciones y, si fuera el caso, sobre asuntos financieros. El protocolo puede servir de base para un contrato.

- **Control de Calidad (CC):** Las técnicas y actividades operacionales realizadas dentro del sistema de aseguramiento de la calidad para verificar que se han cumplido los requerimientos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio.
- **Cumplimiento en relación con los estudios:** Apego a todos los requerimientos relacionados con el estudio, requerimientos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y requerimientos regulatorios aplicables.
- **Datos Fuente:** Toda la información en registros originales y copias certificadas de los registros originales de hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades en un estudio clínico necesaria para la reconstrucción y evaluación del estudio. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente (registros originales o copias certificadas).
- **Documentación:** Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo, pero no limitándose a registros escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos y escaneos (scans), rayos x y electrocardiogramas) que describen o registran los métodos, conducción y/o resultados de un estudio, los factores que afectan a un estudio y las acciones tomadas.
- **Documentos Esenciales:** Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generales (Véase sección 8. Documentos Esenciales para la Conducción de un Estudio Clínico).
- **Documentos Fuente:** Documentos, datos y registros originales (por ejemplo, registros de hospital, hojas clínicas, notas de laboratorio, memorándum, diarios de los sujetos o listas de verificación de evaluación, registros de entrega de la farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de verificarse que son copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, medios magnéticos o microfilm, rayos x, expedientes de los sujetos y registros conservados en la farmacia, en los

laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico).

- **Enmienda al Protocolo:** Una descripción escrita de cambios o aclaración formal de un protocolo.
- **Estudio Clínico:** Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de productos en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a productos de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de productos en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.
- **Informe de un Estudio Clínico:** Una descripción escrita de un estudio de cualquier agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico realizado en seres humanos, en el que la descripción clínica y estadística, presentaciones y análisis están totalmente integrados en un solo informe.
- **Informe Intermedio del Estudio Clínico (“Interim Analysis”):** Un informe de resultados intermedios y su evaluación basado en análisis realizados durante el curso de un estudio.
- **Estudio Multicéntrico:** Un estudio clínico conducido de acuerdo a un solo protocolo pero en más de un lugar y, por lo tanto, realizado por más de un investigador.
- **Estudio No clínico:** Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.
- **Evento Adverso (EA):** Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste (véase la

Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

- **Evento Adverso Serio (EAS) o Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAM Seria):** Cualquier ocurrencia desfavorable que a cualquier dosis resulta en:

- Fallecimiento.
- Amenaza a la vida.
- Hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.
- Da Incapacidad/invalidez persistente o significativa.
- Anomalía congénita/defecto de nacimiento.

(Véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos Clínicos de Seguridad; Definiciones y Estándares para un Reporte Inmediato).

- **Folleto del Investigador traducir correctamente:** Una compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre los productos de investigación que es relevante para los estudios de los productos en investigación en seres humanos (Véase sección 7. Folleto del Investigador).
- **Formulario de Reporte de Caso (FRC) [“Case Report Form” (CRF)]** Un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo para ser reportada al patrocinador sobre cada sujeto del estudio.
- **Institución (médica):** Cualquier entidad pública o privada, agencia o instalación médica o dental autorizada por la entidad competente Consejo Superior de Salud Pública (CSSP) donde se conducen los estudios clínicos.
- **Investigador:** Una persona responsable de la conducción de un estudio clínico en el sitio donde se realiza el estudio. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal.

- **Investigador/Institución:** Expresión que significa “El investigador y/o La Institución, cuando lo estipulen los requerimientos regulatorios aplicables”.
- **Investigador Coordinador:** Un investigador, en un estudio multicéntrico, a quien se le asigna la responsabilidad de coordinar a los investigadores en los diferentes centros participantes.
- **Monitoreo:** El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimientos Estándar de Operación (PEOs), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.
- **Informe de Monitoreo:** Un informe escrito del monitor al patrocinador, de acuerdo a los PEOs del patrocinador, después de cada visita al sitio del estudio y/o cualquier otra comunicación relacionada con el estudio.
- **Opinión (en relación al Comité de Ética Independiente):** El juicio y/o la asesoría proporcionada por un Comité de Ética Independiente (CEI).
- **Organización de Investigación por Contrato (OIC) [“Contract Research Organization” (CRO)]:** Una persona u organización (comercial, académica o de otro tipo) contratada por el patrocinador para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio.
- **Patrocinador:** Un individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/controlar y/o financiar un estudio clínico.
- **Patrocinador-Investigador:** Un individuo que inicia y conduce, solo o junto con otros, un estudio clínico y bajo cuya dirección inmediata el producto en investigación se administra, o entrega a, o se utiliza por el sujeto. El término no incluye a ninguna persona que no sea un individuo (esto es, no incluye a una corporación o a una agencia). Las obligaciones de un patrocinador-investigador incluyen tanto las de un patrocinador como las de un investigador.
- **Procedimientos Estándar de Operación (PEOs) [“Standar Operating Procedures (SOPs)”]:** Instrucciones detalladas y escritas para lograr uniformidad en la ejecución de una función específica.

- **Producto en Investigación:** Una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usa para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado.
- **Protocolo:** documento que describe los objetos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente el protocolo también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el mismo.
- **Reacción Adversa Medicamentosa (RAM):** En la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando las dosis terapéutica no pueda establecerse: deberán considerarse reacciones adversas medicamentosas, todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase ‘respuestas a un producto medicinal’ significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es al menos una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.
Con respecto a los productos medicinales en el mercado: una respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencional y que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para modificación de la función fisiológica (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).
- **Reacción Adversa Medicamentosa Inesperada:** Una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información aplicable del producto (por ejemplo, el Folleto del Investigador para un producto en investigación no aprobado, o inserto de empaque/resumen de las características

de un producto aprobado) (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).

- **Representante Legalmente Aceptado:** Un individuo, representante legal u otro organismo autorizado bajo las leyes aplicables para aceptar, en representación de un candidato probable, la participación de éste en el estudio clínico.
- **Requerimientos Regulatorios Aplicables :**Cualquiera que fueren las leyes y regulaciones que rigen la conducción de estudios clínicos de productos de investigación.
- **Sitio donde se Realiza el Estudio:** El o los lugares donde se realizan las actividades relacionadas con el estudio.
- **Sub-investigador:** Cualquier miembro individual del grupo del estudio clínico designado y supervisado por el investigador en un sitio donde se lleva a cabo el estudio para realizar procedimientos críticos relacionados con el estudio y/o tomar decisiones importantes relacionadas con este (por ejemplo, asociados, residentes, becario de investigación).
- **Sujeto del Estudio:** Un individuo que participa en un estudio clínico ya sea como receptor del producto en investigación o como un control.
- **Sujetos Vulnerables:** Individuos cuyo deseo de participar en un estudio clínico puede ser mal influenciado por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación, o de una venganza por parte de los miembros superiores de una jerarquía en caso de rehusarse a participar. Por ejemplo los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tal como estudiantes de medicina, odontología, químico-fármaco-biológica y de enfermería, personal subordinado de hospital y laboratorio, empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y personas que están detenidas/recluidas. Otros sujetos vulnerables incluyen a los pacientes con enfermedades incurables, personas en asilos, sin empleo o indigentes, pacientes

en situaciones de emergencia, grupos étnicos de minoría, personas sin hogar, nómadas, refugiados, niños, niñas, adolescentes y aquellos que no pueden dar su consentimiento/asentimiento.

- **Testigo Imparcial:** Una persona independiente del estudio, que no puede ser influenciada de mala fe por el personal involucrado en el estudio, quien está presente en el proceso de la obtención del consentimiento/asentimiento informado si el sujeto o el representante del sujeto legalmente aceptado no sabe leer y quien lee la hoja de consentimiento/asentimiento informado y cualquier otra información escrita.
- **Criterio Crítico:** Es aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas Clínicas, afecta en forma grave e inadmisibile el estudio clínico.
- **Criterio Mayor:** Es aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas Clínicas, puede afectar en forma grave el estudio clínico.

10. ANEXO

I. GUÍA PARA AUDITORIAS A UN INVESTIGADOR CLÍNICO

Guía para los auditores y las autoridades normativas para planificar, realizar y registrar las auditorias de los investigadores clínicos. El objetivo de estas auditorías es velar por la calidad y la integridad de los datos del ensayo clínico, y por qué se protejan los derechos y el bienestar de los sujetos de la investigación.

1. PLANIFICACIÓN DE LA AUDITORIA

1.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Las auditorias se realizan por Auditores del Consejo Superior de Salud Pública a solicitud del Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud (CNEIS). Las auditorias pueden realizarse antes del estudio, durante el mismo o tras su conclusión. Considerando que no es posible auditar todos los estudios que se reciben en el CNEIS, el primer paso del proceso de auditoria es decidir qué estudios se auditaran. Cada país establecerá los criterios escritos para seleccionar los estudios a auditar.

Estos criterios pueden incluir, por ejemplo:

- La importancia de la prueba para la toma de decisiones reglamentarias
- La naturaleza del estudio
- La vulnerabilidad de los sujetos
- Las irregularidades de los datos
- Las quejas.

1.2. SELECCIÓN DE LOS AUDITORES

El Señor Presidente del Consejo Superior de Salud Pública recibe la solicitud de auditoria con toda la documentación necesaria del Presidente del Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud, quien remite la solicitud recibida al coordinador de auditorías de BPC, quien delegara a un auditor o

un equipo cualificado de auditores. La documentación puede incluir, por ejemplo, el protocolo, las modificaciones, el formulario de la autorización con conocimiento de causa, muestras de los cuadernos de recogida de datos (FRC), los informes del estudio, etc.

1.3. PREPARACIÓN PARA LA AUDITORIA

Los auditores revisarán y estudiarán la información suministrada para preparar y realizar la auditoría, el auditor líder elaborará el plan de auditoría el cual será específico del centro y del estudio a auditar. Al planificar la auditoría, el auditor debe comprender los objetivos científicos precisos del estudio y tiene que ser capaz de identificar los datos significativos del criterio de valoración del estudio que apoyan los objetivos de estudio. En estos datos del criterio de valoración se centrará la revisión de los registros de los sujetos.

El plan se enviará vía correo electrónico al investigador clínico con 15 días de anticipación a realizarse la auditoría especificando fecha de auditoría, objetivo, alcance, nómina de auditores, documentos se auditarán entre otros.

1.4. PROGRAMACIÓN DE LA AUDITORIA

Las auditorías deben anunciarse al investigador clínico con antelación para garantizar que esté presente y se pueda tener acceso a los registros del estudio en el momento de la evaluación. Las auditorías no anunciadas quizá sean necesarias en ciertas circunstancias, por ejemplo cuando se sospechan malas prácticas en un ensayo.

2. REALIZACIÓN DE LA AUDITORIA

2.1. REUNION DE APERTURA

El auditor líder y los auditores se reunirán con el investigador principal y coordinador del estudio al inicio de la auditoria presentando la identificación oficial, dará lectura al plan de auditoria, explicará la naturaleza y el alcance de la misma resumiendo brevemente los métodos, procedimientos y tiempos que se utilizarán para llevarla a cabo, levantando al final de la reunión un acta de apertura.

2.2. REVISIÓN DE LOS REGISTROS DEL ESTUDIO

La auditoría se realiza siguiendo la lista de verificación de Buenas Prácticas Clínicas, la que al mismo tiempo incluye un examen de los documentos esenciales. La finalidad es determinar si las actividades del ensayo se realizaron conforme al protocolo, a los requisitos reglamentarios aplicables y a las BPC, y comprobar que los datos fueron registrados y notificados con exactitud. La revisión de los registros implica una auditoria de los datos del estudio, que incluye una comparación de los datos fuente con la información proporcionada al patrocinador o a la autoridad normativa. Esta auditoria permite obtener información adicional no suministrada en el informe, y establecer si en la obtención de los datos se emplearon prácticas que pudieran alterar su validez.

2.3. REVISION DE LOS REGISTROS

Debido a la complejidad y al volumen de los registros que se encuentran en un centro clínico, así como el poco tiempo disponible para la auditoria, quizá no sea posible examinar detalladamente todos los registros del estudio durante la misma. Sin embargo, aunque no se puedan examinar minuciosamente todos ellos, el auditor identificará rápidamente y dará cuenta de todos los registros del estudio mediante un inventario de los

mismos y muestreo al azar. Esto se hará antes de comenzar la revisión exhaustiva de los registros de sujetos específicos. Se puede facilitar esta tarea contando primero con alguien que esté familiarizado con los documentos del estudio y que le explique su organización y ubicación. El auditor comprobará luego, como mínimo, que hay un expediente de casos para cada sujeto registrado en el centro. También se considerarán otros documentos esenciales, por ejemplo, las aprobaciones del comité de ética, los registros de recepción de los medicamentos del ensayo, etcétera. Se justificará todo registro no disponible y se verificará mediante examen directo antes de concluir la auditoria.

2.4. PROTOCOLO

El auditor comparará una copia del protocolo y anexos proporcionado a las autoridades normativas y el protocolo del archivo del investigador clínico para determinar si hay diferencias en lo que se refiere a:

- La selección de sujetos (criterios de inclusión y exclusión)
- El número de sujetos
- La frecuencia y la naturaleza de las observaciones de los sujetos
- La dosificación
- La vía de administración
- La frecuencia de administración
- Los procedimientos de enmascaramiento.
- El consentimiento informado
- Folleto del investigador
- Procedimientos Estándar de Operación.
- Póliza de seguro
- Entre otros.

Si hay diferencias, determine si estaban documentadas mediante modificaciones del protocolo y si estas se aprobaron conforme a los requisitos reglamentarios aplicables.

2.5. REGISTROS DE LOS SUJETOS

Compara los datos fuentes originales de los expedientes de los sujetos con los cuadernos de recogida de datos o el informe final para el patrocinador, al objeto de verificar que los datos fuente se han notificado de forma completa y exacta.

Si el tiempo lo permite, audite la totalidad de los registros de los sujetos; si no, seleccione una muestra representativa de los sujetos reclutados a intervalos, al comienzo, a la mitad y al final del estudio. Por consiguiente, es importante desarrollar a cabalidad el plan de auditoria, y centrarse en los datos significativos del criterio de valoración identificados en el plan. Tiene que haber datos fuente que respalden los siguientes puntos fundamentales:

- ¿Existían sujetos y acudieron a las visitas como se notificó?
- Los sujetos admitidos en el estudio o los que lo completaron ¿cumplieron los criterios de inclusión o exclusión del protocolo?
- En lo que se refiere a la dosis y la frecuencia de administración, ¿recibieron los sujetos la medicación del ensayo según el protocolo?
- ¿Se obtuvieron y notificaron completa y correctamente los datos del criterio de valoración significativos con arreglo al protocolo?
- ¿Se informó de los acontecimientos adversos al patrocinador y a la autoridad normativa?

2.6. DOCUMENTACIÓN DE PROTECCIÓN DE SUJETOS HUMANOS

La revisión de los registros del estudio incluirá la comprobación de que se aplicaron y siguieron las medidas y reglas de protección de sujetos humanos. Se examinará la siguiente documentación:

- Material presentado al CEI o CRI para la aprobación antes del comienzo del estudio
- Documentación de la aprobación del CEI o CRI
- Formularios de autorización con conocimiento de causa fechados y firmados por cada sujeto del estudio
- Informes y correspondencia entre el investigador y el CRI o CEI según lo requerido por la ley nacional.

2.7 OTROS REGISTROS E INSTALACIONES DEL CENTRO

Además de los registros de sujetos ya mencionados, el auditor examinará los registros generales del estudio, según sea necesario para comprobar los detalles de la realización del mismo. Tales registros pueden incluir la correspondencia con el patrocinador, el folleto del investigador, la documentación para la autorización de registro, los informes de control, etc. El auditor también puede examinar de manera general las instalaciones del centro, si resulta apropiado para determinar si son adecuadas para satisfacer los requisitos del protocolo, aunque previamente el establecimiento fue autorizado para su funcionamiento por el Consejo Superior de Salud Pública. El auditor debe guardar las notas de la auditoría mientras está en curso, estas notas respaldarán la exactitud del informe de auditoría una vez concluida esta. Tales notas deben incluir información suministrada verbalmente y obtenida mediante el examen de los registros de estudio durante la auditoría. El auditor registrará el nombre o nombres y el cargo del individuo o los individuos que proporcionen los registros del estudio y detalles clave sobre la realización del estudio. Las notas deben documentar qué expedientes de

los sujetos y registros del estudio se examinaron durante la auditoría. El inicio y la conclusión de las entrevistas se documentarán minuciosamente en las notas del auditor, quien comprobará y documentará los resultados adversos durante la inspección. Los resultados se documentarán obteniendo copias de los registros del estudio pertinentes, según sea necesario. No obstante, el auditor evitará obtener expedientes médicos sumamente delicados, con información que revele la identidad de los pacientes, a menos que sea totalmente necesario. El auditor respetará las leyes nacionales aplicables en lo que se refiere al mantenimiento de la confidencialidad de los registros.

2.8. REUNION DE CIERRE Y CONCLUSIÓN DE LA AUDITORIA

El auditor líder concluirá la auditoría exponiendo los resultados al investigador clínico. Se describirán los resultados en lo que respecta a su naturaleza y alcance (es decir, las no conformidades encontradas, cuántos registros se revisaron y en qué medida). Los resultados deben ser estrictamente objetivos, basados en los registros y la información disponible durante la auditoría. Al final de la reunión se levantará un acta de cierre.

3. RESULTADO Y SEGUIMIENTO DE LA AUDITORIA

Se elaborará un informe de auditoría, anexando la lista de verificación de BPC, documentando su desarrollo, hallazgos, conclusiones y resultados de la misma. Los únicos resultados tangibles de una auditoría son el informe escrito y las notas del auditor (lista de verificación de BPC). El informe contiene: Introducción, objetivo de la auditoría, resumen de la auditoría, alcance, equipo auditor, proceso auditado, generales del protocolo, fecha de

ejecución de la auditoría, fortalezas, debilidades, hallazgos, conclusiones y resumen de la calificación (porcentaje de cumplimiento alcanzado).

El informe con la lista de verificación finalizada será entregado al Presidente del CSSP para ser expuesto en el pleno del Consejo Directivo y poder emitir el respectivo dictamen con base al resultado de la auditoría. Si el resultado de la auditoría el porcentaje de cumplimiento es igual al 100 % de criterios críticos e igual o mayor al 80 % de criterios mayores el dictamen será favorable y se emitirá el certificado de cumplimiento de BPC, si los valores alcanzados están por debajo del 100 % de criterios críticos y por debajo del 80 % de criterios mayores el resultado será desfavorable emitiendo únicamente el acuerdo desfavorable de la auditoría. Posteriormente la Secretaria General del CSSP notificara al CNEIS el informe de auditoría con su respectivo resultado. Al mismo tiempo notificara a los auditores el acuerdo emitido por Consejo Directivo para que este sea archivado en el expediente físico. Finalmente el Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud determinará el tiempo en el cual el investigador subsanara las no conformidades, dando un plazo entre 60 a 90 días, posterior a este tiempo evaluara si amerita realizar auditoría de seguimiento.