



## GUÍA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRACTICAS CLÍNICAS EN ESTABLECIMIENTOS DE SALUD

<b>Elaborado por</b>	Licda. Nancy Carolina Castro de Archila Área de Gestión de Calidad
<b>Fecha</b>	Marzo 2016
<b>Aprobado por:</b>	Lic. Pedro Rosalío Escobar Castaneda Presidente del CSSP
<b>Fecha:</b>	Febrero 2017
<b>Firma y Sello</b>	



## 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 .....	4
9. Glosario .....	29
10. Anexo .....	40
I. Guía Para Auditorias a un Investigador Clínico.....	40
1. Planificación De La Auditoria.....	40
1.1. Selección De Los Estudios .....	40
1.2. Selección De Los Auditores .....	40
1.3. Preparación Para La Auditoria .....	41
1.4. Programación De La Auditoria .....	42
2. Realización De La Auditoria.....	42
2.1. Comienzo De La Entrevista .....	42
2. 2. Revisión De Los Registros Del Estudio .....	43
2.3. Inventario Y Formato De Los Registros .....	43
2.4. Protocolo .....	44
2.5. Registros De Los Sujetos .....	44
2.6. Documentación De Protección De Sujetos Humanos .....	45
2.7. Responsabilidad Respecto Al Medicamento .....	45
2.8 Otros Registros E Instalaciones Del Centro .....	46
2.9. Conclusión De La Auditoria.....	46
3. Documentación y Notificación de la Auditoria.....	47
3.1. Documentación Durante La Auditoria .....	47
3.2. Notificación Después de la Auditoria .....	48



## 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 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 establecimientos de salud de El Salvador que se realizan estudios clínicos en el ámbito público y privado.

### **4. BASES LEGALES**

- Art. 69 Constitución de la República.
- Art. 102 Código 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.
- Reglamento Técnico Salvadoreño de Buenas Prácticas de laboratorio Clínico, Diario Oficial tomo 403.

### **5. RESPONSABILIDADES**

- Auditor de BPC del Consejo Superior de Salud Pública
- Investigador Principal

### **6. REQUISITOS**

- El auditor debe de tener conocimiento sobre la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (Documento de las Américas) y el 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), así como su respectiva interpretación.



- El auditor debe de contar con certificado de aprobación de Curso de Buenas Prácticas Clínicas. Así como es necesario que tenga como mínimo 2 años de experiencias 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
- **GT/BPC:** Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas Clínicas
- **ICDRA:** Conference of Drug Regulatory Authorities (Autoridades Regulatoras de Medicamentos)
- **ICH:** International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización)
- **OIC:** Organización de Investigación por Contrato
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OPS:** Organización Panamericana de la Salud
- **POE:** Procedimiento Operativo Estándar
- **RAM:** Reacción Adversa Medicamentosa
- **Red PARF:** Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica
- **UNESCO:** Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura.



## 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.

✓ **Criterio Menor:**

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



**DATOS GENERALES (Informativo)**

**FECHA** \_\_\_\_\_

**I. PARTICIPANTES EN LA AUDITORIA:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Autoridad Sanitaria Reguladora**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Nombre del Auditor:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Propietario / Representante Legal del establecimiento:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Regente del Establecimiento:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Otros:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**II. GENERALIDADES**

Nombre del Establecimiento:	
Número de Registro CSSP	
Dirección:	
Ciudad:	
Teléfono:	
Correo Electrónico	



**RESPONSABLE DEL ESTUDIO CLINICO:**

Nombre del Estudio: \_\_\_\_\_

Investigador(es): \_\_\_\_\_

Profesión: \_\_\_\_\_

**REQUISITOS LEGALES**

	<b>De la autorización de funcionamiento</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NA</b>
	El establecimiento posee, certificado de apertura y funcionamiento extendido por el Consejo Superior de Salud Pública.	<b>CRITICO</b>			
	El establecimiento se encuentra solvente con el pago de la anualidad.	<b>CRITICO</b>			
	El Certificado de apertura y funcionamiento se encuentra colocado en un lugar visible al público.	<b>MENOR</b>			

**OBSERVACIÓN:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



CAPÍTULO	ÍTEM	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
<b>8</b>		<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>					
<b>8.1</b>		<b>COMPETENCIA DEL INVESTIGADOR Y ACUERDOS</b>					
	<b>8.1.1</b>	¿Está inscrito en la Junta de Vigilancia? Tiene su Licencia profesional vigente?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.1.2</b>	Los sub-investigadores: Están inscritos en la Junta de Vigilancia? Está solvente con el pago de la anualidad?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.1.3</b>	¿El investigador cuenta con los registros de los monitoreo y auditorias del patrocinador	<b>MENOR</b>				
	<b>8.1.4</b>	¿El investigador cuenta con una lista de las personas apropiadamente calificadas a quien este haya delegado tareas significativas relacionadas con el estudio? ¿Presenta evidencia (Atestados del grado académico)?  ¿Cuenta con documentos que demuestren la competencia del personal?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.2</b>		<b>RECURSOS ADECUADOS</b>					
	<b>8.2.1</b>	¿Cumple con los programas y cronogramas que demuestren el cumplimiento para completar el estudio en el periodo acordado? ¿Presenta registros?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.2.2</b>	¿Cumplen las instalaciones del establecimiento con los requerimientos necesarios para conducir el estudio de manera apropiada y segura?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.2.3</b>	¿Todas las personas que participan en el estudio están informadas adecuadamente sobre el protocolo, el producto de investigación así como de sus deberes y funciones relacionadas con el estudio? ¿Presenta registros el investigador que lo compruebe?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.3</b>	<b>ATENCIÓN MEDICA A LOS SUJETOS DE ESTUDIO</b>						
	<b>8.3.1</b>	¿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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.3.2</b>	¿El investigador ha informado al médico de cabecera del sujeto sobre la participación de este en el estudio? ¿Presenta registros?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.3.3</b>	¿Se han presentado casos en el que el sujeto que se ha sometido al estudio se retire? ¿Ha documentado el motivo de dicho retiro?	<b>MAYOR</b>				
<b>8.4</b>	<b>COMUNICACIÓN CON EL CNEIS/CEI</b>						
	<b>8.4.1</b>	¿Cuenta el investigador con el folleto del investigador?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.5</b>	<b>CUMPLIMIENTO CON EL PROTOCOLO</b>						
	<b>8.5.1</b>	¿El investigador conduce el estudio de acuerdo con el protocolo aprobados por el CNEIS? ¿Cuenta con el protocolo o contrato firmado?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.5.2</b>	¿Documentan y explican cualquier desviación? ¿Presentan registros?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.5.3</b>	¿El investigador ha realizado desviaciones o cambios al protocolo para eliminar peligro inmediato a los sujetos de estudio? ¿Se han enviado dichas desviaciones o cambio implementado así como las razones de este y la enmienda propuesta del protocolo al CNEIS? ¿Presenta registros?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.6</b>		<b>PRODUCTO EN INVESTIGACION</b>					
	<b>8.6.1</b>	¿El investigador cumple con la responsabilidad de llevar la contabilidad del producto en investigación? ¿Cumple con los protocolos descritos y los tiempos programados según los estándares y procedimientos de buenas prácticas clínicas?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.6.2</b>	¿El investigador asigna algunos o todos los deberes del investigador sobre la contabilidad del producto de investigación en el o los sitios donde se realiza el estudio?, ¿Cómo comprueba la competencia de este?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.6.3</b>	¿El investigador, el profesional Químico Farmacéutico u otra persona apropiada que sea designada por el investigador mantiene los registros de entrega del producto al sitio del estudio, el inventario en el sitio, el uso de cada sujeto y la devolución al patrocinador o disposición alterna del producto sin usar?, ¿Incluyen los registros fechas, número de lote, serie, fechas de caducidad y los números de código único asignados al producto en investigación y a los sujetos del estudio, así como la dosis especificadas por el protocolo?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.6.4</b>	¿El producto en investigación cumple con las especificaciones del patrocinador de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.6.5</b>	¿El producto en investigación es usado solamente de acuerdo con el protocolo aprobado? ¿Cómo lo comprueba?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.6.6</b>	¿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 que comprueben la trazabilidad de este?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.7</b>		<b>PROCESOS DE ASIGNACION ALEATORIA Y ROMPIMIENTO DE CEGAMIENTO</b>					
	<b>8.7.1</b>	¿El investigador sigue los procedimientos de asignación aleatoria del estudio?, ¿Si el estudio es ciego, documenta y explica el investigador al patrocinador cualquier rompimiento prematuro del código del producto en investigación? ¿Presenta registros?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.8</b>		<b>CONSENTIMIENTO/ASENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO.</b>					
	<b>8.8.1</b>	¿El informador al obtener y documentar el consentimiento/asentimiento informado cumple con los requerimientos regulatorios aplicables y deberá apegarse a las BPC y a los principios éticos?, ¿Cuenta con el consentimiento/asentimiento informado y de cualquier otra información escrita que se le proporcione al sujeto con la opinión favorable del CNEIS?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.8.2</b>	¿Cuentan con el consentimiento/asentimiento/consentimiento actualizado cuando surge información nueva que pueda ser relevante para el consentimiento/asentimiento del sujeto de continuar su participación en el estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.8.3</b>	¿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?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.8.4</b>	¿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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.8.5</b>	¿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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.8.6</b>	¿En el caso de que un sujeto no pueda leer o sí su representante legalmente aceptado tampoco pueda leer se ha contado con un testigo imparcial durante toda la discusión del consentimiento/asentimiento informado?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.8.7</b>	¿Se le entregó al sujeto o su representante legalmente aceptado copia de la hoja de consentimiento/asentimiento informado firmada y fechada, copia de las actualizaciones de la hoja de consentimiento/asentimiento informado firmada y fechada, copia de cualquier enmienda a la información escrita proporcionada a los sujetos.? ¿Presenta evidencia?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.8.8</b>	¿Cuándo el estudio clínico terapéutico o no terapéutico incluye sujetos que solo pueden participar en el estudio con el consentimiento/asentimiento del representante legal o responsable del sujeto ha sido informado sobre el estudio?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.9</b>		<b>REGISTROS E INFORMES</b>					
	<b>8.9.1</b>	¿Son legibles, precisos, completos y actualizados los datos reportados que entrega el investigador al patrocinador en los FRCs?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.9.2</b>	¿Los datos reportados en el FRC que se deriven de los documentos fuente presentan información consistente o discrepante. Presenta evidencia?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.9.3</b>	¿Presenta el FRC fechas, explicación y aval del investigador de cuando ocurrieron los cambios o correcciones?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.9.4</b>	¿Mantiene el investigador los documentos de estudio según lo especificado en los documentos esenciales para la conducción del estudio clínico y según lo estipulado por los requerimientos regulatorios aplicables?	<b>CRITICO</b>				Según lo estipulado en el Manual de Procedimientos Estándar del CNEIS
	<b>8.9.5</b>	¿Documentan en el acuerdo entre el patrocinador y el investigador los aspectos financieros del estudio?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.9.6</b>	¿El investigador tiene disponible para acceso directo todos los registros requeridos y relacionados con el estudio?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.10</b>		<b>INFORMES DE AVANCE</b>					
	<b>8.10.1</b>	¿El investigador cuenta con los registros de las entregas de los resúmenes escritos del estatus del estudio en forma anual o cuando lo ha solicitado el CNEIS?	<b>CRITICO</b>				Evidencia: Resumen anual del estudio, en el manual del CNEIS se encuentra el formato
	<b>8.10.2</b>	¿El investigador ha presentado reportes escritos al patrocinador al CNEIS sobre cambios que afecten la conducción del estudio e incrementen los riesgos para los sujetos? , ¿Presenta registros?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.11</b>		<b>INFORME DE SEGURIDAD</b>					
	<b>8.11.1</b>	¿Llevan los registros de todos los eventos adversos serios (EAS) reportados al patrocinador?, ¿Los reportes inmediatos y de seguimiento identifican a los sujetos de estudio por números de código únicos en lugar de los nombres, y llevan números de identificación personal y direcciones?, ¿Cumple el investigador con los requerimientos regulatorios aplicables relacionados con el reporte de reacciones adversas medicamentosas serias inesperadas al CNEIS?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.11.2</b>	¿Se reportan al patrocinador los efectos 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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.11.3</b>	¿Cuentan con procedimiento escrito en caso de fallecimiento reportados, en el cual el investigador deberá proporcionar al patrocinador y al CNEIS información adicional que lo solicite?, ¿Si ya existen casos además del procedimiento presentan registros?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.12</b>		<b>TERMINACION O SUSPENSION PREMATURA DEL ESTUDIO</b>					
	<b>8.12.1</b>	¿Cuenta con procedimiento escrito en el caso de terminación o suspensión prematura de un estudio?, ¿Presenta registros de casos?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.12.2</b>	¿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?, ¿Presentan registros de casos previos?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.13</b>		<b>INFORME FINAL POR PARTE DEL INVESTIGADOR</b>					
	<b>8.13.1</b>	¿Al finalizar un estudio, el investigador envía el reporte final al CNEIS?, ¿Presenta registro del envío?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.14</b>		<b>PATROCINADOR/ ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y CONTROL DE CALIDAD</b>					



	<b>8.14.1</b>	¿El investigador ha implementado y mantenido sistemas para un aseguramiento y control de la calidad con procesamiento Estándar de operación escritos para asegurar que los estudios sean conducidos y los datos sean generados, documentados, registrados y reportados en cumplimiento con el protocolo correspondiente, las BPC y requerimiento regulatorio aplicable?, ¿Presenta procedimiento?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.14.2</b>	¿Presentan acuerdo entre todas las partes involucradas para que se garantice el acceso directo a los sitios relacionados con el estudio, datos, documentos fuente e informes de manera tal que el patrocinador, auditores o autoridades regulatorias nacionales y extranjeras puedan efectuar inspección?, ¿presentan registros de dichas auditorias?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.14.3</b>	¿Presentan registros que garanticen que el control de calidad ha sido aplicado en cada etapa del manejo de datos para asegurar de que estos sean confiables y que se han procesado correctamente?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.15</b>		<b>ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACION POR CONTRATO (OIC)</b>					
	<b>8.15.1</b>	¿El patrocinador presenta documento legal en el que especifica que puede transferir cualquiera o todas sus tareas y funciones relacionadas con el estudio a una OIC, aclarando que la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del estudio siempre recae en el patrocinador?, ¿Se tiene garantía de que el OIC tiene implementado un aseguramiento de la calidad y un control de calidad, como lo comprueba?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.15.2</b>	¿Tienen por escrito y especifican cada una de las tareas y funciones relacionadas con el estudio que sea transferida y asumida por una OIC?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.15.3</b>	¿Especifican por escrito que las tareas y funciones que no han sido transferidas y asumidas por una OIC serán retenidas por el patrocinador?	<b>CRITICO</b>				



<b>8.16</b>		<b>EXPERTOS MÉDICOS</b>				
	<b>8.16.1</b>	¿El patrocinador cuenta con el personal médico autorizado y calificado disponible para dar asesoría en cuanto a las preguntas o problemas médicos relacionados con el estudio? , ¿Tiene asignados consultores externos para este propósito?, ¿Presenta registros que comprueben la competencia de dicho personal?	<b>CRITICO</b>			
<b>8.17</b>		<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>				
	<b>8.17.1</b>	¿Es comprobable la participación de personas calificadas en cada una de las etapas del estudio, desde el diseño del protocolo y FRCs y la planeación de los análisis, hasta el análisis y la preparación del informe intermedio y final del estudio clínico?	<b>CRITICO</b>			
	<b>8.17.2</b>	¿Cuentan con el protocolo de estudio clínico y enmienda al protocolo (sección 6), la guía de la conferencia internacional de armonización para la estructura y contenido de los informes de estudio clínicos y otros lineamientos apropiados para el diseño, el protocolo y la conducción del estudio?	<b>CRITICO</b>			
<b>8.18</b>		<b>ADMINISTRACION DEL ESTUDIO, MANEJO DE DATOS Y CUSTODIA DE REGISTROS</b>				
	<b>8.18.1</b>	¿El patrocinador cuenta con individuos calificados para supervisar la conducción global de un estudio, manejar y verificar los datos, realizar los análisis estadísticos y preparar los informes de estudio? ¿Presenta registros que lo comprueben?	<b>CRITICO</b>			
	<b>8.18.2</b>	¿El patrocinador cuenta con un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD) para evaluar en intervalos el progreso de un estudio clínico?, ¿Cuenta el CIMD con procedimientos de operación escritos y conserva registros escritos de todas las reuniones?	<b>MENOR</b>			



	<b>8.18.3</b>	<p>¿Utilizan sistema de manejo electrónico de datos del estudio y/o sistemas electrónicos remotos de datos del estudio?</p> <p>Mantener una lista de las personas autorizadas para realizar los cambios en los datos.          Mantener respaldo adecuado de los datos.          Salvaguardar cegamiento, si lo hubiera.          Mantener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos.</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.18.4</b>	<p>¿De presentarse algún cambio durante el procesamiento, es posible comparar los datos y observaciones originales con los datos procesados?          ¿Es esto comprobable?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.18.5</b>	<p>¿El patrocinador cuenta con código de identificación de sujetos inequívoco que permita la identificación de todos los datos reportados de cada sujeto?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.18.6</b>	<p>¿Conserva el patrocinador los documentos esenciales específicos del patrocinador de conformidad con los requerimientos regulatorios aplicable del país o países donde se apruebe del producto?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.18.7</b>	<p>¿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?.</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.18.8</b>	<p>¿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?</p>	<b>CRITICO</b>				
<b>8.19</b>		<b>ASIGNACION DE TAREAS Y FUNCIONES</b>					



	<b>8.19.1</b>	¿El patrocinador define, establece y asigna todas las tareas y funciones relacionadas con el estudio?, ¿Cómo lo demuestra?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.20</b>		<b>COMPENSACION PARA LOS SUJETOS E INVESTIGADORES</b>					
	<b>8.20.1</b>	¿Cuenta el patrocinador con seguro de vida o daños y/o cuenta con procedimiento escrito a seguir en caso de indemnizar al investigador contra demandas que surjan del estudio? Excepto por demandas que surjan por mala práctica o negligencia.	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.20.2</b>	¿Contemplan las políticas y procedimientos del patrocinador los costos del tratamiento de los sujetos de estudio en el caso de daños relacionados con el mismo, conforme con los requerimientos regulatorios aplicables?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.20.3</b>	¿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?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.21</b>		<b>FINANCIAMIENTO</b>					
	<b>8.21.1</b>	¿Cuentan con acuerdo en los que los aspectos financieros del estudio estén documentados entre el patrocinador y el investigador?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.22</b>		<b>INFORMACION SOBRE EL PRODUCTO EN INVESTIGACION</b>					
	<b>8.22.1</b>	¿Se encuentran disponibles los datos de seguridad y eficacia de estudios no clínicos y estudios clínicos para sustentar la administración de este en seres humanos por la vía, la dosis, durante el periodo de tiempo y en la población del estudio que se van a investigar?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.22.2</b>	¿Actualiza el patrocinador el folleto del investigador tan pronto como surja información nueva significativa?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.22.3</b>	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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.22.4</b>	¿El producto se empaqueta adecuadamente cumpliendo con los procedimientos para garantizar que este no se contamine o deteriore durante el almacenamiento y transporte?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.22.5</b>	¿Cuentan con procedimientos y registros que garanticen la rápida identificación del producto sin que permita rompimientos no detectables del cegamiento?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.23</b>		<b>SUMINISTRO Y MANEJO DE PRODUCTO EN INVESTIGACION</b>					
	<b>8.23.1</b>	¿Entre las responsabilidades del patrocinador se encuentra que es el responsable de suministrar el investigador el producto de investigación?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.23.2</b>	¿Existe procedimiento en el que se define que el patrocinador no deberá suministrar el producto en investigación al investigador hasta que el patrocinador obtenga toda la documentación requerida?	<b>CRITICO</b>				



	<p><b>8.23.3</b> ¿Cuentan con procedimiento (s) escritos que incluyan instrucciones que el investigador debe seguir para el manejo y almacenamiento del producto en investigación para el estudio y su documentación, señalando en dicho procedimiento la recepción adecuada y segura, el manejo, almacenamiento, entrega, recolección de producto no usado por los sujetos y la devolución del producto de investigación no usado al patrocinador o disposición alternativa si fuese autorizada por el patrocinador y en cumplimiento con los requerimientos regulatorios aplicables? Las instrucciones deben contener:</p> <p>La entrega oportuna del producto de investigación al investigador. registros que documenten el envío, la recepción, disposición, devolución y destrucción del producto de investigación. sistema para la recuperación de los productos de investigación y documenta esa recuperación. Sistema para la disposición del producto de investigación sin usar y para la documentación de esta disposición. Estudios de estabilidad a corto y largo plazo para asegurar que el producto en investigación se mantenga estable durante el periodo de uso. Mantienen la calidad del producto en investigación cumpliendo con las especificaciones, cuentan con los registros de análisis de la muestra de un lote y características. Estudios de estabilidad y con las muestras hasta completar el análisis de los datos de estudio.</p>	<b>CRITICO</b>				
<b>8.24</b>	<b>ACCESO A LOS REGISTROS</b>					
	<p><b>8.24.1</b> ¿Cuentan con procedimiento en el que especifica que en el protocolo o acuerdo escrito el investigador permita el acceso directo a los datos y documentos fuente para monitoreo, auditorias, revisión del CNEIS e inspección regulatoria relacionada con el estudio?</p>	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.24.2</b>	¿Existen registros que comprueben que cada sujeto haya dado su consentimiento/asentimiento por escrito para que se tenga acceso directo a sus registros médicos originales para el monitoreo, auditoría, revisión del CNEIS e inspección regulatoria relacionada al estudio?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.25</b>		<b>INFORMACION DE SEGURIDAD</b>					
	<b>8.25.1</b>	¿Existe procedimiento a seguir en caso de que se encuentren hallazgos que pudieran afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos y que tengan impacto en la conducción del estudio o alteren la opinión favorable del CNEIS para continuar con el estudio? ¿Cuentan con registro de las notificaciones presentadas al investigador interesado y a la autoridad regulatoria?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.26</b>		<b>REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS</b>					
	<b>8.26.1</b>	¿Reportan al CNEIS y al patrocinador de todas las reacciones adversas medicamentosas que sean serias?, ¿Cuentan con registros de esos reportes?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.26.2</b>	¿Cumplen los reportes de reacciones adversas medicamentosas con los requerimientos regulatorios aplicables y con la guía de la ICH para el manejo de datos clínicos de seguridad?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.26.3</b>	¿Cuentan con registros enviados al CNEIS de todas las actualizaciones y reportes periódicos de seguridad, según lo estipulado por los requerimientos regulatorios aplicables?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.27</b>		<b>MONITOREO</b>					



*República de El Salvador*  
*Consejo Superior de Salud Pública*



	<b>8.27.1</b>	<p>¿Realizan monitoreo al estudio para verificar que:</p> <p>a) Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos.</p> <p>b) Los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar de los documentos fuente.</p> <p>c) La conducción del estudio este en conformidad con el protocolo/enmiendas, aprobado con BPC y con los requerimientos obligatorios aplicables.</p> <p>¿Cómo realizan los monitoreos?, ¿Presentan registros de dichos monitoreos?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.27.2</b>	<p>Selección y calificaciones de los monitoreos.</p> <p>¿Cuentan con procedimiento para selección y calificación de los monitoreos?, ¿Presentan registros?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.27.3</b>	<p>¿Cuentan con procedimiento que indique como monitorear el estudio, el mismo procedimiento determina el alcance y naturaleza del monitoreo?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.27.4</b>	<p>¿Tienen definidas las responsabilidades del monitor?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.27.5</b>	<p>¿El procedimiento de monitoreo se apega a los PEOs escritos establecidos del patrocinador?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.27.6</b>	<p>¿Cuentan con reportes escritos de inspección o monitoreo por cada visita?</p> <p>¿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?</p> <p>¿Documentan cada revisión y el seguimiento del informe de monitoreo?</p>	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.27.7</b>	<p>¿Cuentan con auditorias como parte de la implementación del aseguramiento de la calidad?</p>	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.27.8</b>	¿La auditoría realizada como parte de la implementación del aseguramiento de la calidad evalúa la conducción del estudio y el cumplimiento de protocolo, procedimientos, Buenas Prácticas Clínicas, y los requerimientos regulatorios aplicables al estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.27.8</b>	¿El auditor es independiente del estudio clínico?, ¿Cómo realiza la selección de estos y comprueba que sean calificados? ¿Existe procedimiento?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.27.9</b>	¿Cuentan con plan y procedimientos de auditoria y estos contienen que es lo que se auditara, como se auditara con qué frecuencia se realizaran las auditorias, forma y contenido de los informes de auditoría?, ¿Se documentan las observaciones y hallazgos del auditor?, ¿Cuenta con certificado de auditoria?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.28</b>		<b>INCUMPLIMIENTO</b>					
	<b>8.28.1</b>	¿Cuentan con procedimiento y registros de incumplimientos al protocolo, BPC, procedimientos en general, y requerimientos regulatorios?, ¿Cuentan con registro de la acción correctiva para asegurar el cumplimiento	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.28.2</b>	¿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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.28.3</b>	¿Tienen procedimiento el cual indica las posibles causas del porque se puede suspender prematuramente un estudio clínico?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.28.4</b>	¿Cuentan con procedimiento en el caso de finalizar o suspender un estudio prematuramente el cual indique que llevan los informes de dicho estudio cumpliendo con los requerimientos regulatorios aplicables y con la guía de la conferencia Internacional de armonización para la estructura y contenido de los informes?, ¿Cuentan con registros?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.29</b>		<b>ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS</b>					
	<b>8.29.1</b>	¿De qué manera asegura el patrocinador que los investigadores conduzcan el estudio en estricto cumplimiento con el protocolo acordado con el patrocinador y al que el CNEIS le otorgo resolución favorable?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.29.2</b>	¿Cuentan con FRCs y estas están diseñadas para registrar los datos requeridos de todos los sitios del estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.29.3</b>	¿Se encuentran documentados las responsabilidades de los investigadores coordinadores y de otros investigadores participantes al iniciar el estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.29.4</b>	¿Cuenta con documentos que comprueben 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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.29.5</b>	¿Cómo demuestra que existe una fácil comunicación entre los investigadores?, ¿Cuenta con registros?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.30</b>		<b>INFORMACION GENERAL</b>					
	<b>8.30.1</b>	¿Presenta el protocolo de estudio el título, fecha y número de identificación?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.30.2</b>	¿Presenta el protocolo nombre y dirección del patrocinador y monitor, si fuera otro diferente al del patrocinador?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.30.3</b>	¿Presenta el protocolo nombre y título de las personas autorizadas por el patrocinador para firmar el protocolo y las enmienda de este?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.30.4</b>	¿Presenta el protocolo nombre, titulo, dirección, y número de teléfono del experto médico del patrocinador odontólogo, cuando sea el caso?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.30.5</b>	¿Presenta el protocolo nombre y titulo de los investigadores responsables de conducir el estudio, dirección y números telefónicos de los sitios donde se realizara el estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.30.6</b>	¿Presenta el protocolo nombre, titulo, dirección, número de teléfono de los médicos calificados u odontólogo, si aplicara responsables de todas las decisiones médicas u odontológicas relacionadas con el lugar donde se realiza el estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.30.7</b>	¿Presenta el protocolo nombre y direcciones de los laboratorios clínicos y otros servicios de salud o instituciones involucradas en el estudio?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.31</b>		<b>ANTECEDENTES</b>					
	<b>8.31.1</b>	¿Contiene el protocolo nombre y descripción del producto en investigación?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.31.2</b>	¿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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.31.3</b>	¿Contiene el protocolo un resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiere, para los seres humanos?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.31.4</b>	¿Contiene el protocolo descripción y justificación de la vía de administración, dosis, esquema de dosis, y periodos de tratamientos?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.31.5</b>	¿Contiene el protocolo una declaración de que el estudio será conducido en conformidad con el protocolo, las BPC y los requerimientos regulatorios aplicables?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.31.6</b>	¿Contiene el protocolo descripción de la población que se va a estudiar?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.32</b>		<b>OBJETIVOS Y PROPOSITOS DEL ESTUDIO</b>					
	<b>8.32.1</b>	¿Poseen una descripción detallada de los objetivos y propósitos de estudio?, ¿Cómo le dan cumplimiento?, ¿Presentan registros que lo compruebe?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.33</b>		<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>					
	<b>8.33.1</b>	¿Se está desarrollando el procedimiento conforme está escrito en la metodología?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.33.2</b>	¿Cuáles son las medidas tomadas para minimizar el sesgo? ¿Incluye asignación aleatoria y cegamiento?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.33.3</b>	¿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?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.33.4</b>	¿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)?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.33.5</b>	¿Cuentan con procedimiento que describa los criterios para discontinuar o suspender sujetos que forman parte del estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.33.6</b>	¿Poseen procedimientos contables para el producto en investigación, incluyendo placebos y comparadores si los hay?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.33.7</b>	¿Poseen procedimiento para asignar y mantener códigos al tratamiento de estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.33.8</b>	¿Se llevan todos los datos del estudio registrados en los formularios de reportes?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.34</b>		<b>TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS</b>					
	<b>8.34.1</b>	¿Tienen por escrito el tratamiento que se le administrara al o (los) sujeto (s), especificando nombre del producto, dosis, esquema de dosis, vía de administración, periodos de tratamiento y seguimiento?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.34.2</b>	¿Poseen procedimiento para la administración de medicamentos permitidos y no permitido, incluyendo medicamento alternativo antes o durante el estudio?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.34.3</b>	¿Cuentan con procedimiento para monitorizar el cumplimiento del sujeto? ¿Presentan registros?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.35</b>		<b>EVALUACION DE LA EFICACIA</b>					
	<b>8.35.1</b>	¿Cuentan con las especificaciones de los parámetros de eficacia? ¿Cuál es el procedimiento a seguir si uno de los parámetros falla? ¿Se le da seguimiento y presentan registros de dicho seguimiento?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.35.2</b>	¿Cuentan con procedimiento el cual describa los métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de eficacia? ¿Presentan registros?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.35.3</b>	¿Poseen procedimiento el cual describa como evalúan la seguridad?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.35.4</b>	¿Cuentan con las especificaciones de los parámetros de seguridad? ¿Cuál es el procedimiento a seguir si uno de los parámetros falla? ¿Se le da seguimiento y presentan registros de dicho seguimiento?	<b>CRITICO</b>				



	<b>8.35.5</b>	¿Cuentan con procedimiento el cual describa los métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de seguridad? ¿Presentan registros?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.35.6</b>	¿Poseen procedimiento para elaborar informes, para registrar y reportar eventos adversos y enfermedades recurrentes?	<b>CRITICO</b>				
	<b>8.35.7</b>	¿Cuentan con procedimiento el cual describa el tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de la ocurrencia de eventos adversos?	<b>CRITICO</b>				
<b>8.36</b>		<b>ESTADISTICA</b>					
	<b>8.36.1</b>	¿Tienen las descripciones de los métodos estadísticos? ¿Cuentan con procedimiento el cual indique en qué momento se realizará algún análisis intermedio planeado? ¿Poseen registros?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.36.2</b>	¿Cuenta con procedimiento aplicable a estudios multicéntricos en el que especifique número proyectado de sujetos a incluir para cada sitio en donde se realizará el estudio, la razón del tamaño de la muestra, potencia del estudio y la justificación clínica?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.36.3</b>	¿Tienen definido el nivel de significancia que se va a usar? ¿Esta validado?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.36.4</b>	¿Cuáles son los criterios para terminar un estudio clínico?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.36.5</b>	¿Cuentan con procedimiento para explicar datos faltantes, datos sin usar y datos falsos?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.36.6</b>	¿Poseen procedimiento para reportar cualquier desviación o desviaciones del plan estadístico?, ¿Cómo lo describen y lo justifican en el protocolo y en el informe final?	<b>MAYOR</b>				



	<b>8.36.7</b>	¿Tienen procedimiento de selección de sujetos que se incluirán en el análisis?	<b>MAYOR</b>				
	<b>8.36.8</b>	Acceso directo a los datos/Documents fuente ¿Contiene el protocolo o cualquier otro acuerdo escrito que el investigador deberá permitir monitoreos, auditorias, revisión del CNEIS auditorias regulatorias referente al estudio, permitiendo el acceso directo a los datos y documentos fuente?	<b>MAYOR</b>				
<b>CONTROL DE CALIDAD Y ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>							
		¿Cuenta con descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el estudio?	<b>CRITICO</b>				
		¿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?	<b>CRITICO</b>				
<b>FINANCIAMIENTO Y SEGURO</b>							
		¿Cuentan con documentación que garantice el financiamiento del estudio, así como contratos con aseguradoras que respalden y cubra cualquier eventualidad?	<b>CRITICO</b>				
<b>POLITICA DE PÚBLICACION</b>							
		¿Cuentan con acuerdo de Política de Publicación?	<b>CRITICO</b>				
<b>FOLLETO DEL INVESTIGADOR</b>							
		¿Cuentan con folleto del investigador, el cual deberá contener introducción, hoja de título, declaración confidencial, tabla de contenido, resúmenes, introducción, propiedades físicas, químicas y farmacéuticas, formulación, estudios no clínicos, farmacología, farmacocinética, y metabolismo del producto en animales, toxicología, efectos en humanos, seguridad y eficacia, experiencia de comercialización entre otros?	<b>CRITICO</b>				



## 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 auditor confirmando de que se realizó una auditoría.



- **Documentos de Auditoría** Documentación que permite una reconstrucción del curso de los eventos.
- **Reporte de Auditoría** Una evaluación escrita por parte del auditor del patrocinador sobre los resultados de la auditoría.
- **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.
- **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.



Es la autoridad competente para la verificación del cumplimiento de los presentes lineamientos.

- **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.
- **Criterio Menor:** Es aquel que en atención a las recomendaciones de las Buenas Prácticas Clínicas, puede afectar en forma leve 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. Los objetivos de estas auditorías son velar por la calidad y la integridad de los datos del ensayo clínico, de los que dependen las autoridades normativas, y velar por que 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 pueden realizarse antes del estudio, durante el mismo o tras su conclusión. Considerando que no es posible auditar todos los estudios que se realizan en un país dado, 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

La autoridad normativa seleccionará a un auditor o un equipo cualificado de auditores y procurará que le suministre toda la información necesaria para realizar la auditoria del estudio seleccionado. Esta información 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

El auditor o los auditores revisarán a fondo la información suministrada para la asignación de auditorías y elaborarán un plan que se utilizará para realizar la auditoria. El plan de auditoria será específico del centro y del estudio a auditar, de acuerdo con el programa de control del cumplimiento de las GCP de las autoridades normativas. Al planificar la auditoria, 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.

Para elaborar un plan eficaz, el auditor leerá el protocolo y se familiarizará con él. Se familiarizará con los criterios de inclusión y exclusión, los medicamentos concomitantes permitidos y no permitidos, las visitas y los procedimientos analíticos exigidos, cualquier requisito especial para el manejo o almacenamiento del artículo del ensayo y la información conocida acerca del medicamento del ensayo, como su perfil de acontecimientos adversos.

El auditor también debe ser consciente de las irregularidades de datos o asuntos especiales de interés que haya observado la autoridad reguladora responsable del registro de medicamentos durante el examen interno de la solicitud de comercialización (o presentación del protocolo). Se comunicará esta información al auditor, quien deberá ser capaz de comprenderla. Si fuera posible, el auditor tendrá acceso a las listas de datos.

El plan de auditoria puede ser formal o informal, como desee el auditor, pero como mínimo debe especificar qué datos fuente y qué documentos fuente específicos habrá que examinar y, si resulta pertinente, qué centros se deben visitar.

#### 1.4. PROGRAMACIÓN DE LA AUDITORIA

Las auditorias sistemáticas 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 inspección. Cuando se anuncie una auditoria, el auditor informará al investigador clínico de los documentos que deben tenerse a la mano para la auditoria y las instalaciones que se visitarán, si resultara pertinente. Las auditorias 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. COMIENZO DE LA ENTREVISTA

El auditor se reunirá con el investigador principal al inicio de la auditoria y presentará su identificación oficial y cualquier aviso oficial que pueda solicitarse.

El auditor explicará la naturaleza y el alcance de la auditoria y resumirá brevemente los métodos y procedimientos que se utilizarán para llevarla a cabo.

En el comienzo de la entrevista, es fundamental determinar quién hizo qué, cuándo, dónde y cómo, en lo que se refiere a:

- El tamizaje y los ingresos de los pacientes a estudiar
- La obtención de la autorización con conocimiento de causa
- La recopilación y el análisis de los datos del estudio
- El registro, la transcripción y la notificación de datos al patrocinador
- La recepción, devolución y administración del fármaco del ensayo que pueden realizar otras entrevistas con el personal clave del estudio y, si fuera pertinente, con los sujetos del estudio, durante la auditoria y a medida que surjan cuestiones.



## 2.2. REVISIÓN DE LOS REGISTROS DEL ESTUDIO

Esta parte de la auditoría incluye un examen de los documentos esenciales. La finalidad del examen 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 auditoría 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 auditoría 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. INVENTARIO Y FORMATO DE LOS REGISTROS

Debido a la complejidad y al volumen de los registros que se encuentran en un centro clínico, así como al poco tiempo disponible para la inspección, quizá no sea posible examinar fácil y detalladamente todos los registros del estudio durante la auditoría. 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. 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 auditoría.

## 2.4. PROTOCOLO

El auditor comparará una copia del protocolo 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.

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. Sin embargo, si se observa un problema significativo en un área particular (por ejemplo, no tomar el medicamento del ensayo de la forma exigida), audite este aspecto particular del estudio en todos los sujetos. Es prácticamente imposible revisar cabalmente todos los datos en cada sujeto. Por consiguiente, es importante tener un plan de auditoria, según se comentó en la sección 1.c, 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. RESPONSABILIDAD RESPECTO AL MEDICAMENTO

El auditor revisará los registros de estudio de cada sujeto para comprobar la administración correcta de la dosis en lo que se refiere a la cantidad, la frecuencia, la duración y la vía de administración. Además, examinará los registros de envío y distribución del fármaco para reconstruir la vía de la distribución del medicamento del ensayo y comprobar las fechas de



recepción, la cantidad y la identidad del medicamento del ensayo, y para comparar el uso del fármaco del ensayo con las cantidades enviadas y devueltas al promotor al final del estudio. Si los suministros sin usar no se devolvieran al patrocinador, el auditor comprobará que la disposición alternativa se manejó apropiadamente y se documentó. El auditor verificará que el medicamento del ensayo se conservó en condiciones apropiadas.

## 2.8 OTROS REGISTROS E INSTALACIONES DEL CENTRO

Además de los registros de sujetos ya mencionados, el auditor examinará los registros generales del estudio en el expediente del estudio, según sea necesario para comprobar los detalles de la realización del estudio. 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 las instalaciones del centro si resulta apropiado para determinar si son adecuadas para satisfacer los requisitos del protocolo (es decir, presencia del equipo especializado, como electroencefalógrafo, electrocardiógrafo, cintas sin fin, etc.)

## 2.9. CONCLUSIÓN DE LA AUDITORIA

El auditor concluirá la inspección formulando sus comentarios finales al investigador clínico. El auditor explicará y comentará los resultados de la auditoria. Se describirán los resultados en lo que respecta a su naturaleza y alcance (es decir, cuántos registros se revisaron y en qué medida). Los resultados deben ser estrictamente objetivos, basados en los registros y la información disponibles durante la auditoria. En función de los requisitos del programa de inspección nacional, el auditor puede publicar una lista de las observaciones de inspección al concluir esta.



### 3. DOCUMENTACIÓN Y NOTIFICACIÓN DE LA AUDITORIA

Se documentará meticulosamente la auditoria tanto durante su realización como después de su conclusión. Los únicos resultados tangibles de una auditoria son el informe escrito y las notas del auditor. El informe puede usarse para apoyar las decisiones científicas y reglamentarias. Por ejemplo, la autoridad de registro farmacéutico puede basar las decisiones de autorización de comercialización para los productos nuevos en los informes de auditoría.

Además, cuando se observen incumplimientos graves, las sanciones legales o administrativas contra el investigador clínico se basarán en los resultados documentados de la auditoria.

#### 3.1. DOCUMENTACIÓN DURANTE LA AUDITORIA

El auditor debe guardar las notas de la auditoria 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 auditoria. 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.



### 3.2. NOTIFICACIÓN DESPUÉS DE LA AUDITORIA

Una vez concluida la auditoria, el auditor preparará cuanto antes un informe narrativo de la auditoria en el que se detallen los resultados de la misma. El informe de auditoría describirá por completo la naturaleza y el alcance de la auditoria. En el informe se explicará la razón de la auditoria, por ejemplo, si fue sistemática o si se realizó con una finalidad especial. También describirá el alcance de la auditoria, por ejemplo, si se limitó a una revisión sucinta de los registros para tratar una cuestión específica o si fue una auditoria exhaustiva de la realización del estudio. Al describir el alcance de la auditoria, el informe indicará qué registros se consideraron y el número de documentos o historias clínicas que se contemplaron en relación con el número de sujetos del estudio.

El informe incluirá también el nombre del fármaco del ensayo, el patrocinador del estudio, el título y número del protocolo, las fechas del estudio y el número de sujetos. Mencionará por nombre a los individuos que desempeñaron funciones importantes en el estudio, así como a los que proporcionaron información durante la auditoria.

La parte más importante del informe es la descripción de los resultados de la auditoria. El auditor describirá detalladamente cada uno de los resultados significativos. Esta descripción será específica y cuantificará lo que se observó en función del número total de los registros examinados. Las observaciones de la auditoria serán objetivas y el informe incluirá, como pruebas, copias de los registros obtenidos para documentar los resultados objetables. Todas las pruebas deben tener todas las páginas numeradas y en el informe se hará alusión específica a ellas.



El informe incluirá un comentario de la entrevista final con el investigador clínico, en la que se comentarán los resultados de la auditoría. Se registrará la respuesta del investigador clínico a las observaciones.

Finalmente el informe será remitido al Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud.