



RIDEPLA **(RED DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA** **EMERGENCIA PEDIÁTRICA LATINOAMERICANA)**

Documento: **GUÍA DE PRESENTACIÓN DE** **PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Propósito

El propósito de este documento es proporcionar una guía para los investigadores de RIDEPLA con respecto al desarrollo de un protocolo de estudio que deberá establecer objetivo, diseño, población, método y forma de expresión y análisis de resultados de la investigación. El mismo será objeto de estudio, discusión y análisis por el GT RIDEPLA antes de ser aplicado. Se podrán realizar modificaciones/enmiendas en el proceso de elaboración hasta definir el protocolo final de investigación.

Política

1- Un protocolo de investigación clínica, ética y científicamente sólido es la base de toda investigación clínica exitosa. Un protocolo clínico debe definir claramente la población a investigar, los procedimientos que deben seguirse para garantizar la validez y fiabilidad de los datos, y delinear el esquema de las responsabilidades de cada miembro del equipo de estudio.

Un protocolo clínico debe incorporar todos los requisitos reglamentarios aplicables y guías que estén disponibles en RIDEPLA, así como el consejo de expertos en la materia (médicos, expertos en estadística, etc.), incluyendo aquellos que estén por fuera de RIDEPLA cuando sea apropiado.

2- El formato sugerido para escribir un protocolo clínico inicial se detalla en la parte de Procedimiento de desarrollo y presentación de protocolos. La política descrita aquí representa los pasos entre la aprobación de un protocolo inicial y la aplicación de un protocolo final, así como las modificaciones al protocolo que después se realicen.

3- Las enmiendas al protocolo pueden ser necesarias durante el curso del estudio para adaptarse a los cambios en el desarrollo del trabajo.

El Investigador Principal iniciará las enmiendas al protocolo.

El protocolo con sus modificaciones debe ser presentado al GT RIDEPLA para su aprobación antes de su distribución a la red.

4- Las enmiendas al protocolo deben ser revisadas por todos los involucrados en el trabajo.

5- El cumplimiento del protocolo clínico aprobado es esencial para asegurar que los derechos individuales y el bienestar de todos estén protegidos. Cualquier desviación del protocolo aprobado es una violación del protocolo, y debe ser reportado al GT RIDEPLA para su análisis y posterior decisión.

Alcance

Estas políticas y procedimientos se aplican a todos los estudios de investigación relacionados con RIDEPLA, a todos los investigadores que participen en una investigación de RIDEPLA, y para todos los sitios participantes.

Definiciones

- 1- Investigador principal: Investigador que recibió la aprobación del GT RIDEPLA como líder y supervisor del estudio, y quien figura como investigador principal en el protocolo.
- 2- Investigador de Sitio: Investigador que es identificado por el Investigador Principal y el GT RIDEPLA como responsable de la realización del estudio en un sitio designado.
- 3- Co-investigadores Principales: Co-investigadores que recibieron la aprobación del GT RIDEPLA y figuran como Co-investigadores Principales.
- 4- Co-investigadores de Sitio: Co-investigadores que son identificados por el Investigador Principal, el Investigador de Sitio y el GT RIDEPLA como co-responsables de la realización del estudio en un sitio designado.

Partes responsables

- 1- El Investigador Principal es responsable de la finalización del protocolo, junto con el resto de los investigadores participantes y expertos en la materia, bioestadística, tecnología de la información, bases de datos y/u otros según corresponda.
- 2- El Investigador Principal es responsable de asegurar que todos los investigadores participantes cumplan con el protocolo clínico aprobado.
- 3- El Investigador Principal es responsable de asegurar que el protocolo cumple con todos los requisitos reglamentarios, y que además es ética y científicamente válido.
- 4- El Investigador de Sitio generalmente es responsable de asegurar que todos los investigadores participantes cumplan con el protocolo clínico aprobado en su sitio. El Investigador Principal definirá otras responsabilidades al Investigador de Sitio según considere, y el Investigador del Sitio, a su vez, definirá otras responsabilidades a los Co-Investigadores de Sitio según considere.
5. El GT RIDEPLA realizará las modificaciones que considere según se cumplan o no las responsabilidades planteadas.

Procedimiento de desarrollo y presentación de protocolos

En caso que exista una subvención del protocolo, la redacción final del protocolo se deberá realizar luego de la aprobación del financiamiento. A continuación, se describe una guía (luego de aprobada la subvención para financiar el estudio, si es que ésta existe) cuyo objetivo es describir, de forma clara y breve, los siguientes elementos del protocolo final:

- 1- Título.
- 2- Autores (Investigador Principal y Co-Investigadores Principales, e Investigadores de Sitio si ya estuviesen determinados)
- 3- Introducción y objetivos.
Una declaración clara de los objetivos específicos (e hipótesis) de la investigación deben ser incluidos.
- 4- Antecedentes y justificación.
El/los trabajo/s clínico/s anterior/es (si es que existen) deben ser revisados aquí, y también se debe realizar una descripción de cómo el presente protocolo amplía el conocimiento de el/los trabajo/s existente/s sobre el tema. Los investigadores deben detallar como el éxito de la finalización del presente protocolo puede dar lugar a una mejor atención de los niños. Si el estudio es

- sobre un medicamento o dispositivo, la información brindada podría incluir efectos farmacológicos, propiedades biológicas, efectos toxicológicos y otros de la droga o dispositivo médico, y la eficacia y experiencia previa de seguridad si tal existe. Los investigadores deben analizar los posibles estudios preliminares realizados por el equipo de investigación.
- 5- Diseño del estudio
Se debe proporcionar una visión completa del diseño del estudio, incluyendo la forma en que los objetivos serán alcanzados. Se debe describir el tipo de estudio (es decir, prospectivo, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, etc.), los grupos de tratamiento específico y el número de sujetos (en cada grupo), y Sitios de Investigación. Una breve descripción de los métodos y procedimientos que se utilizarán durante el estudio también debe ser incluida.
 - 6- Resultados del estudio
Se debe incluir una descripción de los resultados primarios y secundarios, la forma en que serán medidos y un cronograma de evaluaciones en el tiempo. También se deben justificar medidas adicionales (no relacionada con los resultados primarios o secundarios) que se abordarán en el análisis principal.
 - 7- Estudio de la Población / Requisitos
Se debe indicar el número de sujetos requeridos para ser incluidos en el estudio en todos los sitios. Debe haber una breve definición de la naturaleza de la población objeto de estudio que es necesaria. Proyecciones como duración del estudio también deben ser descriptas. Criterios de inclusión: se deben describir los criterios que cada sujeto debe cumplir para ingresar al estudio, incluyendo pero no limitado a: edad, sexo, diagnóstico, método de diagnóstico, requisitos para determinar los resultados, la medicación utilizada, la gravedad de síntomas y signos de la enfermedad, la capacidad de cumplir con los requisitos de estudio, y dar consentimiento informado. Los criterios deben estar lo suficientemente detallados. Se debe tener cuidado para el desarrollo de estos criterios para que incluyan a la población objetivo deseada y no ser demasiado incluyente o excluyente. Criterios de exclusión: pueden incluirse pero no estar limitados a los antecedentes médicos, la potencial edad fértil, el tratamiento actual o pasado, la gravedad de la enfermedad, las condiciones médicas actuales, y los límites superiores de las pruebas de laboratorio que descalifican los sujetos potenciales.
 - 8- Los procedimientos y los datos.
Se deben detallar el plan de acción, los procedimientos y los métodos que se utilizarán durante el estudio. Los investigadores deben describir si los métodos de este estudio son nuevos o innovadores y de qué manera. Las actividades de cada fase del estudio deben ser descriptas. Incluirá una indicación clara de las actividades de estudio (recolección de datos, administración de pruebas, medidas clínicas que se tomen, registro de datos). Debe ser lo suficientemente detallada para que los Sitios de RIDEPLA puedan comprender los procedimientos específicos relacionados con el estudio. En general, los procedimientos deben ser descriptos con el suficiente detalle como para que una persona pueda realizar el estudio del protocolo sin inconvenientes.
 - 9- Selección, enrolamiento y randomización.
Se debe describir cómo los pacientes serán identificados, randomizados y enrolados. Un diagrama de flujo puede ser útil.
 - 10- Exámenes complementarios.
Se debe describir la metodología detallada de pruebas diagnósticas. Cualquier prueba inusual o pruebas requeridas específicamente para el estudio deben ser descriptas. Si las pruebas son parte del estándar de atención, éste debe ser descripto. Si las pruebas no son parte del estándar de atención, esto se debe explicar en detalle.

11- Datos.

Una descripción general de los datos esenciales que serán recogidos debe ser incluida. Es importante ser cuidadoso pero no demasiado específico ya que ciertos datos pueden variar ligeramente en el transcurso de un estudio.

12- Procedimientos de seguimiento (si aplica).

Se deben describir los procedimientos de seguimiento (por ejemplo, llamadas telefónicas de seguimiento).

13- Estudio de tratamiento (si procede).

Todas las intervenciones para el estudio, tales como tratamientos, horarios y pautas específicas para los sujetos del estudio deben ser descriptas. En caso de uso de drogas, el horario de dosificación (o el uso de dispositivos de investigación), los detalles relativos a la dosis, la frecuencia, y la duración del tratamiento experimental debe ser proporcionada aquí. Si los placebos son parte del plan de tratamiento, los detalles de su administración también se deben detallar.

En caso de un medicamento, la dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento previo necesario además de la medicación experimental deben figurar.

13.a Estudio de fármaco / dispositivo de suministros y de administración.

El Investigador Principal debe determinar quién va a proporcionar la medicación del estudio y debe estar registrado. Se debe ser capaz de afirmar que el medicamento experimental ha sido fabricado siguiendo todas las normas. Los detalles de la estabilidad del producto, los requisitos de almacenamiento y los requisitos de dispensación deben ser descriptos siempre que haya necesidades inusuales.

13.b Modificación de la dosis por toxicidad del fármaco del estudio.

Las reglas para cambiar la dosis o suspender un fármaco en estudio deben estar siempre relatadas.

13.c Interacciones medicamentosas.

Se debe dejar constancia de posibles interacciones medicamentosas.

13.d Tratamiento concomitante.

Los medicamentos que son permitidos durante el estudio y las condiciones en que se pueden utilizar se deben detallar. También se deben describir los medicamentos que por el tipo de estudio no están autorizados para utilizarse durante parte o todo el tiempo del estudio.

13.e Interrupción del estudio de tratamiento.

Las razones específicas de la interrupción temprana y la definición de fracaso del tratamiento deben ser definidas. La interrupción del tratamiento debido a otras causas (por ejemplo, los eventos adversos, la revocación del consentimiento, etc.) también debe ser descripta.

13.f Cegamiento / revelación del tratamiento: Si el estudio cuenta con un método de cegamiento se debe describir cómo se logrará. Si el estudio es ciego, las circunstancias y el mecanismo de desenmascaramiento que se produzca deben ser explicados. Las condiciones para que un sujeto se retire del protocolo también deberán ser descriptas.

14- Gestión/Manejo de Datos.

Se deben incluir detalles sobre la recopilación y presentación de datos.

14.a Calidad de los datos.

Una declaración sobre la calidad de los datos y qué métodos se utilizarán para asegurar la exactitud de los datos deben ser incluidos. Se deben describir doble entrada de datos, planes de validación y auditorías internas aplicables a la investigación.

14.b Análisis de Datos.

Los detalles del método estadístico a seguir en el estudio se deben describir.

14.c Tamaño de la muestra.

- Se debe describir el tamaño de la muestra y cómo se determina el tamaño de la muestra, incluyendo los supuestos en la toma de esta determinación.
- 15- Variables de eficacia.
Antes de comenzar el estudio, los criterios de valoración deben ser definidos de manera clara y completa. Estas se pueden agrupar como objetivos primarios y secundarios.
- 16- Variables de seguridad.
También debe ser definido antes del inicio del estudio (si aplica).
- 17- Análisis estadístico.
Los detalles de cómo los resultados serán analizados e informados se deben describir. Se deben detallar las pruebas estadísticas que se utilizan para analizar los objetivos primarios y secundarios que se han definido más arriba. Es importante definir las pruebas estadísticas y los métodos utilizados para obtener datos faltantes. El método de evaluación de los datos de los fracasos del tratamiento, el incumplimiento, y los retiros del protocolo también se deben presentar. Si un análisis intermedio se llevara a cabo, la razón de esto y las condiciones deben ser descriptas. Cualquier preocupación/modificación estadística para corregir los análisis intermedios debe presentarse.
- 18- Análisis Farmacocinético.
En su caso, las consideraciones estadísticas para el análisis de los datos farmacocinéticos se tienen que describir.
- 19- Sujetos del estudio.
Se deben describir.
- 20- Riesgo / beneficio.
Se debe proporcionar una discusión de los principales riesgos conocidos del tratamiento y el procedimiento de prueba. Los riesgos específicos asociados con el producto en investigación y cualquier tipo de control deben ser incluidos. Los detalles de cómo los riesgos conocidos serán mitigados o se reducirán al mínimo previsto deben ser presentados. Los beneficios que se aportarán deben ser detallados.
- 21- Proceso de consentimiento.
Se debe describir el proceso de consentimiento que debe ser reconocido.
Se debe detallar el proceso de consentimiento o su sustituto. Si el investigador está solicitando una exención del consentimiento informado, deberá hacerse constar esto y además justificarlo.
- 22- Estudio de seguimiento y aseguramiento de la calidad.
Todos los estudios clínicos deben controlarse en proporción al grado de riesgo involucrado en la participación, así como el tamaño y la complejidad del estudio.
El plan previsto en el protocolo debe ser muy general, ya que los recursos de financiación no pueden ser conocidos.
Una descripción general también ayudará a evitar las enmiendas al protocolo si el plan de monitoreo requiere cambios.
Los planes detallados se proporcionan en la gestión de los datos por separado y los planos del sitio de monitoreo.
El protocolo debe describir lo suficiente de un plan para mostrar el compromiso en materia de protección de sujetos humanos y la calidad de los datos sin proporcionar detalles que no permitan la flexibilidad.
Se debe describir el tipo de supervisión in situ y los planes de garantía de calidad en general.
Se tiene que incluir una descripción general de las instancias de estudio de seguimiento (iniciación, intermedio, y cierre).
Se deben describir los requisitos de retención de registros, incluyendo detalles

- de cuánto tiempo los datos del estudio y los archivos deben ser almacenados y cómo y cuándo se informará a los investigadores cuando los archivos pueden ser destruidos.
- 23- Organización del proyecto y las capacidades de los investigadores.
Los investigadores deben explicar brevemente la estructura organizativa del equipo de investigación, incluidos los planes de tutoría, en su caso. Se debe demostrar la experiencia del equipo, incluyendo las referencias apropiadas, y se deben describir los ambientes especiales (por ejemplo, laboratorio de ciencias básicas) necesarios para llevar a cabo la investigación. Los nombres deben ser omitidos, a menos que sea absolutamente necesario, ya que cualquier posterior cambio de nombre requerirá una enmienda.
- 24- Eventos adversos.
Describir los procedimientos para la revisión y reporte de eventos adversos (esperado e inesperado) que se producen durante el estudio. Incluir una descripción detallada de los efectos adversos de la experiencia previa con el producto en investigación, si está disponible. Incluir una descripción de los procedimientos utilizados para evaluar un evento adverso y el tiempo límite para la presentación de informes de los diferentes tipos de eventos adversos. Se deben informar los eventos adversos graves rápidamente, los detalles de la presentación de informes de eventos adversos graves se describen además con comunicación inmediata en persona, por teléfono y/o correo electrónico.
- 25- Gestión de productos de investigación.
25.a Descripción del producto en investigación y embalaje.
Todos los ingredientes y la formulación del fármaco en investigación, productos biológicos y placebos cualquiera que se utilice en el estudio deben ser descriptos. La dosificación exacta que se requiere durante el estudio y el método de embalaje, etiquetado, y el cegamiento se deben describir. El método de asignar los tratamientos a los sujetos y el sistema de identificación de código de tema de numeración debe estar detallado. En su caso, el método de cegamiento para realizar los tratamientos de prueba debe ser indistinguible. El método de codificación de las drogas / productos biológicos, almacenamiento de código y el código de acceso deben ser descriptos. Si participara un tercero, como un farmacéutico, también será en forma ciega al dispensar el producto de investigación. Las instrucciones específicas deben ser suministradas. Para los dispositivos médicos de investigación, las especificaciones del dispositivo y los usos clínicos adecuados se deben describir. El método de embalaje, etiquetado, y el cegamiento (si es aplicable) debe ser descripto. El método de asignación de tratamientos a los sujetos y la identificación del sujeto y el código de sistema de numeración debe ser detallada. La estabilidad y los requisitos de almacenamiento deben ser lo suficientemente detallados como para que el farmacéutico u otra persona designada que almacena y distribuye el producto en investigación sepa lo que se requiere. Las instrucciones explícitas para el almacenamiento de los productos de investigación deben detallarse. La rendición de cuentas del producto de investigación debe incluir las instrucciones para la recepción, almacenamiento, dispensación, y devolución. La devolución/destrucción de los productos de investigación que no se utilicen se debe describir. Se requiere una contabilidad completa.
- 26- Apéndices
Se deben incluir copias de las hojas de consentimiento informado, y cualquier otro documento referenciado en el protocolo clínico.

- 1- La presentación de proyectos de protocolos de investigación se debe realizar al GT RIDEPLA a través del Formulario de presentación de proyectos de investigación y un resumen en presentación PowerPoint utilizando el modelo de diapositivas para presentación de proyectos, avances y resultados.
- 2- La presentación de avances y resultados de protocolos de investigación se debe realizar al GT RIDEPLA a través de una presentación PowerPoint utilizando el modelo de diapositivas para presentación de proyectos, avances y resultados.
- 3- Al momento de presentar los avances, los sitios participantes deben tener la aprobación de Comité de Ética/Revisor local para ser parte del estudio, y el Investigador principal es responsable de que así ocurra. En caso que un sitio no cuente aún con la aprobación referida, podrá unirse al estudio en el transcurso del desarrollo de la investigación si el Investigador principal y GT RIDEPLA lo consideran posible.
- 4- El Investigador principal debe informar al GT RIDEPLA la cantidad de sitios de investigación que se encuentran activos al momento de la presentación de los avances.
- 5- El medio de presentación podrá ser en persona, correo electrónico u otro medio de comunicación consensuado entre el Investigador principal y el GT RIDEPLA
- 6- Los avances y resultados se presentarán cada determinado período de tiempo consensuado entre el Investigador principal y el GT RIDEPLA

Grupo de Trabajo RIDEPLA

Coordinador de GT RIDEPLA:

Pedro Rino. Hospital Garrahan. C.A. de Buenos Aires, Argentina.

Miembros de GT RIDEPLA:

Sergio Amantea. Hospital Santo Antonio. Porto Alegre, Brasil.

Patricia Dall'Orso. Hospital Británico. Montevideo, Uruguay.

Camilo Gutiérrez. George Washington University School of Medicine and Health Sciences. Por Colombia.

Mariana Más. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Viviana Pavlicich. Hospital Acosta Ñu. San Lorenzo, Paraguay.

Graziela Sukys. Hospital Israelita Albert Einstein. San Pablo, Brasil.

Adriana Yock Hospital Saenz Herrera. San José, Costa Rica.

Abril de 2019.