



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUA CON TÍTULO:  
ACCIONES, ESTRATEGIAS Y ASPECTOS DE LA GESTIÓN DE DATOS CLÍNICOS  
EN LOS QUE SE VEN INVOLUCRADOS EL INVESTIGADOR, EL MONITOR Y EL  
DATA MANAGER.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA**

**PRESENTA**

**LAURA MARIBEL OROZCO CARRANZA**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: INES FUENTES NORIEGA  
**VOCAL:** Profesor: KENNETH RUBIO CARRASCO  
**SECRETARIO:** Profesor: ABRIL AGUILAR GARCIA  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: ROBERTO CARLOS CAÑAS ALONSO  
**2° SUPLENTE:** Profesor: JORGE RAFAEL MARTINEZ PENICHE

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**ASESOR DEL TEMA:**

**ABRIL AGUILAR GARCÍA**



A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and strokes, positioned above a horizontal line.

**SUSTENTANTE:**

**LAURA MARIBEL OROZCO CARRANZA**



A handwritten signature in black ink, featuring a large circular loop and several strokes, positioned above a horizontal line.

<b>Índice</b>	<b>Página</b>
Introducción	5
Marco teórico	7
Marco regulatorio en la gestión de los datos clínicos	7
Estructura del equipo que participa en la gestión de datos clínicos	12
Perfiles y actividades que llevan a cabo: el Data manager, Investigador y el Monitor clínico	14
Fuentes de error en el proceso de gestión de datos, importancia del sistema/ herramientas a elegir y proceso de entrada de datos.	20
Errores más comunes	20
Diseño de la base de datos	21
Estandarización de los instrumentos de recolección	22
Diseño y desarrollo del formato de reporte de caso	22
Procesamiento y entrada de datos al sistema	25
Captura de datos en CRF's de papel	25
Captura electrónica de datos	26
Principales diferencias entre CRF de papel y CED	28
Buenas prácticas de gestión de datos GCOMP	30
Definición del proceso de gestión de datos	31
Desarrollo del plan de gestión de datos DMP	31
Plan de gestión de datos del estudio DMSP	34
Adquisición y manejo de datos	34
Registros de seguridad y privacidad	39

Revisión de los datos clínicos	40
Definición y manejo de las discrepancias	40
Definición y manejo de las queries	43
Codificación de los términos comunicados	44
Cierre del estudio	45
Documentos y manuales utilizados durante la gestión de datos.	47
Manual para el personal del área de Data Management	47
Manual para los sitios participantes.	49
Discusión	51
Conclusión	55
Bibliografía	56
Abreviaciones	57
Glosario	58

## **Acciones, estrategias y aspectos de la Gestión de datos clínicos en los que se ven involucrados el Investigador, el monitor y el data manager.**

### **Introducción**

“Colectar datos que sean verdaderos, confiables y creíbles es uno de los objetivos más importantes y difíciles en la conducción de un ensayo clínico”. El proceso de gestión de datos se compone de varias actividades, por lo que es necesario tener un enfoque estructurado y ordenado para manejar este proceso complejo, un plan de gestión de datos proveerá dicha estructura.

En general, los aspectos primarios de la gestión de datos consisten de:

1. Manipulación, procesamiento, y análisis de la información con el propósito de dar soporte a las actividades de la investigación clínica.
2. Desarrollo de las CRFs (Case Report Form por sus siglas en inglés) específicas para un protocolo.
3. Revisión y aprobación de los programas de validación y de los controles de edición en los sistemas de la base de datos.
4. Colección de los datos de los registros médicos o documentos fuentes y transcripción a las CRFs específicas del protocolo.
5. Revisión y evaluación de las inconsistencias, omisiones y errores de los datos.<sup>1</sup>

La gestión de datos clínicos CDM (Clinical Data Management por sus siglas en inglés) es definida como el proceso de coleccionar y validar la información clínica con el objetivo de convertirla a un formato electrónico llamado base de datos, con el cual se contestan las preguntas de la investigación y puede ser preservada para futuras investigaciones clínicas. La gestión de datos clínicos es parte integral del

---

<sup>1</sup> Shayne Cox Gad. *Clinical Trials Handbook*. (Wiley). Pág. 185-220

proceso de los ensayos clínicos, debido a que permite asegurar la validez, calidad e integridad de los datos colectados provenientes de los sujetos que participan en el ensayo clínico y que se registran en la base de datos. El proceso de gestión de datos hace posible entregar la base de datos limpia y de alta calidad la cual se utilizará para el análisis estadístico y consecuentemente permitirá obtener conclusiones y toma de decisiones científicas respecto la efectividad, seguridad y el riesgo/beneficio del producto farmacéutico bajo investigación. Una base de datos inválida o de pobre calidad resultará en conclusiones equivocadas o engañosas respecto al producto farmacéutico bajo investigación.<sup>2</sup>

Para llevar a cabo un proyecto de investigación clínica con éxito, son indispensables tanto una adecuada planificación como una correcta ejecución, por lo que la calidad del ensayo clínico depende de una serie de variables, entre ellas, el alto grado de experiencia y conocimiento de los responsables en la gestión y conducción del estudio.

Las bases para llevar a cabo una investigación clínica de calidad están definidas en los procedimientos normalizados de operación (PNO's), las guías de las buenas prácticas clínicas GCPs (Good Clinical Practice por sus siglas en inglés) y la regulación vigente.<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> Shein-Chung Chow, Jen Pei. *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and methodologies*. (Wiley). Pág. 629-642

<sup>3</sup> Hernandez, Moreno, Zaragoza, Porras. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. (Editorial médica panamericana). Pág. 410-435.

## **Objetivo**

- Demostrar que las acciones y estrategias que cada una de las personas o áreas involucradas en el manejo de datos de la investigación clínica pueden impactar la calidad de la misma y su inversión (Gestión de datos).

## **Objetivos secundarios:**

- Mejorar la calidad de los datos que se recogen en los ensayos clínicos por medio de las actividades que se realizan desde el área de monitoreo y en el área de *Data Management*.
- Identificar los factores que influyen para que se lleve a cabo la gestión de datos con calidad en cumplimiento con los requisitos expuestos por las autoridades regulatorias.

## **Metodología**

Será un estudio retrospectivo, en donde se realizará una amplia búsqueda bibliográfica en libros de consulta, Internet, artículos, para aportar conocimientos de acuerdo a mi experiencia en el área de Data Management.

## **Marco teórico**

### **Marco regulatorio en la gestión de los datos clínicos**

En los años recientes la comunidad médica se ha visto envuelta en un debate respecto a los aspectos éticos que incluyen la confidencialidad y privacidad, especialmente para los datos colectados incluidos en los registros médicos de los estudios clínicos con propósitos de investigación. Además, los progresos en la tecnología de la información hacen posible reemplazar los registros en papel y contar con soluciones nuevas para la gestión de datos; como puede ser el registro, manejo y la gestión de datos de forma electrónica, lo anterior ha llevado a que las agencias regulatorias clarifiquen de mejor manera los requisitos para el

procesamiento y protección de los datos personales. Por estas razones, se han identificado nuevas reglas para el proceso de gestión de datos clínicos que incluyen el cumplimiento con las leyes de privacidad y protección cuando se procesan datos personales, cumpliendo con las GCPs, cuando productos médicos o intervenciones medicas son probadas, y cumpliendo con otras directivas regulatorias cuando se someten productos médicos a agencias regulatorias específicas.<sup>1</sup>

Existen diversas guías y requisitos regulatorios a los que se debe dar cumplimiento cuando se realiza el proceso de gestión de datos clínicos, a continuación se enlistan algunas de las guías:

- Guía de la *FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en inglés)* para el 'monitoreo en investigaciones biológicas' manual del cumplimiento del programa.

La guía para el monitoreo en investigaciones biológicas provee instrucciones específicas para el patrocinador, los investigadores, laboratorios e IRB (*Institutional Review Boards por sus siglas en inglés*) respecto a las inspecciones que realiza la *FDA* en cuanto al cumplimiento de los requisitos para asegurar la calidad e integridad de los datos clínicos de los estudios sometidos a la *FDA*. Esta guía provee instrucciones específicas para las inspecciones de la *FDA* en la colección y manipulación de datos, incluyendo la revisión de la tabulación de datos para cada sujeto, la revisión de la colección de datos que realiza el patrocinador y/o la *CRO (Contract Research Organization por sus siglas en inglés)*, y el seguimiento de los *PNOs*. Esta guía también contempla los requisitos para la entrada de datos clínicos automatizada en cumplimiento con la parte 11 del *Código Federal de Regulaciones* título 21 (documento en inglés *21CFR* Parte 11). Como resultado, esta guía también tiene un impacto directo en el proceso de *CDM*. En particular, el programa 7348.810 de esta guía es directamente aplicable a dicho proceso.

- Guía de la *FDA* para la industria- sistemas computarizados utilizados en los ensayos clínicos

Esta guía provee los principios generales que serán seguidos cuando se utilice un sistema computarizado para crear, modificar, mantener, archivar, recuperar, o transmitir datos clínicos que se pretendan someter a una agencia regulatoria. Aunque el principal enfoque de esta guía es el sistema computarizado que se utilizará en los sitios para la colección de datos, esta guía puede ser aplicada al patrocinador y las *CROs*. Los requisitos de esta guía son similares a los descritos en la parte 11 del Código Federal de Regulaciones título 21 para registros y firmas electrónicas.

- Guía ICH E6 (*International Conference on Harmonization por sus siglas en inglés*)- Guía consolidada para las buenas prácticas clínicas.

Esta guía está conformada por estándares para conducir ensayos clínicos a lo largo de la Comunidad Europea, Estados Unidos y Japón. La guía cubre aspectos como son: la preparación, el monitoreo, reporte, y la manera en que se archivan los documentos en los ensayos clínicos. La guía ICH E6 indica que se debe aplicar un control de calidad en cada etapa del manejo de datos para asegurar que todos los datos sean seguros y hayan sido procesados correctamente. En adición, cualquier cambio o corrección deberá fecharse, contener las iniciales de quien hizo la corrección, y deberá contener una explicación (si es necesario) y no deberá oscurecer el dato original. Lo anterior aplica a los cambios o correcciones por escrito o electrónicamente. De cualquier manera, se debe mantener un *audit trail* (rastros de auditoría). La guía ICH E6 sugiere que ciertos procedimientos para el control de la calidad se empleen durante el proceso de la gestión de datos y dichos procedimientos deben estar disponibles para auditarse.<sup>2</sup>

Tabla 1. Guías regulatorias provenientes de distintos países, aplicables a los ensayos clínicos

<b>Referencias normativas y regulatorias</b>
<b>Internacionales</b>
<b>E6: Guía de buenas prácticas clínicas (GCP)-guía consolidada, <i>International Conference on Harmonization (ICH)</i>, implementación EU de CPMP/ICH/135/95/paso 5</b>
<b>Comunidad europea</b>
<b>Reglas que gobiernan los productos médicos en los EU, volumen IV, 1998, Anexo 11: sistemas computarizados</b>
<b>Directiva 95/46/EC- Protección de los datos</b>
<b>Directiva 2002/58- Privacidad y comunicación electrónica</b>
<b>Directiva 1999/93/EC-Marco de la comunidad para el uso de firmas electrónicas</b>
<b><i>Food and Drug Administration</i></b>
<b>21 CFR parte 11- Registros electrónicos; <i>firma electrónica</i>; 2003</b>
<b>21 CFR parte 11- Protección de la privacidad</b>
<b>Principios generales de la validación del Software; Guía final para la Industria y el personal de la FDA; Enero 2002</b>
<b>Guía para la Industria: Uso de sistemas computarizados en ensayos clínicos; Septiembre 2004.</b>
<b>País (Italia)</b>
<b>DRP no. 318- Uso y protección de los datos</b>
<b>DL 30/06/2003 no 196- Protección de los datos personales</b>
<b>Otras directrices</b>
<b>GAMP, Buenas Prácticas de Manufactura automatizada -suministra la guía para la validación de sistemas automatizados en la manufacturación Farmacéutica; Diciembre 2001</b>
<b>ACDM/PSI- Validación de los sistemas de computación en los ensayos clínicos: Guía práctica, ACDM/PSI; 1998</b>

La guía ICH menciona que se deben de implementar técnicas operativas para verificar que se cumplan los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio. Por lo tanto, el proceso de gestión de datos clínicos debe tener evidencia documentada de las actividades llevadas a cabo durante el ensayo para asegurar la calidad de los datos clínicos. La responsabilidad de checar la transcripción completa, los cálculos, la interpretación y reporte de los datos recae en los monitores clínicos y el data manager.

El proceso CDM debe llevarse a cabo cumpliendo con los requisitos establecidos por la FDA, ICH y las buenas prácticas clínicas, así como con las regulaciones aplicables.<sup>4</sup>

Tabla 2. FDA 21 CFR Parte 11 y requisitos de Buenas Prácticas Clínicas

<b>Requisitos</b>	<b>Parte 11</b>	<b>GCP</b>
<b>Validación de sistemas computarizados</b>	11.10 (a)	5.5.3a
<b>Protección de los datos (Para permitir la recuperación de registros exactos)</b>	11.10 (c)	2.10; 4.9.1; 5.5.3f
<b>Acceso limitado (Limitación del acceso al sistema a personas autorizadas)</b>	11.10 (d)	2.11; 5.5.3d
<i>Audit trail</i>	11.10 (e)	4.9.3; 5.5.3c
<b>Authority Checks (Para asegurar que solo individuos autorizados utilizan el sistema)</b>	11.10 (g)	2.11; 4.1.5; 4.9.3; 5.5.3e
<b>Documentación del sistema</b>	11.10 (k)	5.5.3b
<b>Retención de los registros (Para generar copias completas y exactas de los registros)</b>	11.10 (b)	4.9.7

Las buenas prácticas clínicas se definen de la siguiente manera: “el estándar para diseñar, conducir, realizar, monitorear, auditar, registrar, analizar, y reportar durante el ensayo clínico, que provee el aseguramiento de que los datos y resultados reportados son creíbles y verdaderos, y que los derechos, integridad, y confidencialidad de los sujetos están protegidos.”

<sup>4</sup> Richard K. Rondel, Sheila A. Varley, Colin F. Webb. *Clinical Data Management*. (Wiley). Pág. 123-134

## **Estructura del equipo que participa en la gestión de datos clínicos**

En el proceso de gestión de datos participan varios profesionales de diversas disciplinas los cuales proveen habilidades y conocimientos especializados. Dependiendo del ambiente de trabajo y escenario, diferentes tipos de profesionales realizarán una o más actividades de la gestión de datos. Los siguientes son ejemplos del personal que está involucrado en dichas actividades:

- *Data manager*: núcleo o persona central que coordina varias actividades para un proyecto específico asegurando que los objetivos del proyecto se cumplan. Se encarga de desarrollar las *CRFs* específicas del protocolo, definir los *edit checks* (verificación de edición) programados para las *CRFs* electrónicas, identificar los campos críticos para la seguridad de los datos, y coordinar la aprobación final de los *CRFs*. Los data managers también deberán desarrollar la guía para la entrada de datos dentro de otras responsabilidades dependiendo del ambiente de trabajo.
- *Medical writers (Escritores Médicos)*: desarrollan y preparan el protocolo del estudio, los reportes de seguridad y los análisis interinos.
- *Estadístico*: Revisa la base de datos clínicos y de farmacovigilancia para asegurar que los criterios de valoración puedan ser medidos y los datos específicos del protocolo sean colectados, determina los *criterios de valoración respecto a la seguridad y eficacia* del producto farmacéutico, conduce las juntas provisionales de control de los datos de seguridad. En colaboración con los programadores crea programas estadísticos especializados que soporten la integración, el registro y el análisis de los datos.
- *Especialista en asuntos regulatorios*: Confirman que la seguridad y protección de los sujetos sean preservados, desarrollan y mantienen los procedimientos estándar de operación o instrucciones de trabajo, conducen

los entrenamientos, y mantienen los archivos regulatorios, revisan el sometimiento inicial y continuo del protocolo a el IRB.

- *Programadores*: construyen el instrumento de colección de datos específico del estudio (herramienta), revisa el sistema de bases de datos de ensayos clínicos multi-céntricos o crea una base datos específica del estudio, modifica las *CRF* electrónicas (*eCRF*) o el sistema de datos basado en las enmiendas al protocolo o reportes de seguridad del patrocinador. Trabajo con el estadístico y con el data manager.
- *Investigador*: es responsable de la conducción del estudio en el sitio de investigación, aprueba los datos colectados en las *CRFs*, asegura el cumplimiento con los principios regulatorios, científicos, éticos, legales, y estándares de las *GCPs*, asegura que los informes preparados estén aprobados y que la información de seguridad se notifique al *IRB*, patrocinador, y otros investigadores.
- *Coordinador del estudio en el sitio*: realiza la colección de datos y su registro en los *CRFs*, audita el registro de los datos clínicos por parte del personal del sitio, coordina el reclutamiento y enrolamiento de los sujetos en el sitio, monitorea las actividades especificadas en el protocolo, mantiene la carpeta regulatoria y los documentos esenciales, coordina el entrenamiento del personal del sitio, mantiene los registros, provee los documentos/reportes a la agencia regulatoria, patrocinador, entidades institucionales, notifica al patrocinador/*IRB* inmediatamente cuando se presente un evento adverso serio *SAE* (*Serious Adverse Event por sus siglas en inglés*).
- *Monitor*: es el enlace principal entre el patrocinador y el investigador, asegura que los derechos y el bienestar de los sujetos que participan en el ensayo clínico estén protegidos, supervisa el progreso del ensayo y asegura que el estudio sea conducido y los datos sean manipulados de acuerdo al protocolo, *GCPs*, requisitos regulatorios y éticos, implementa los

PNOs, provee educación a el personal del sitio, verifica que los datos sean verdaderos, completos y sean verificables, asegura que las *CRFs* sean completadas con datos verdaderos. <sup>1</sup>

### **Perfiles y actividades que llevan a cabo: el Data manager, Investigador y el Monitor clínico.**

#### **- *Data manager (gestor de datos)***

Es responsable de cumplir a tiempo las actividades del proyecto, de los resultados, de la información y de su calidad en general. En seguida se enlistan algunas de dichas actividades:

Dirige las actividades de los miembros del equipo de CDM para completar las actividades del estudio a tiempo y de acuerdo con los estándares de calidad, requisitos y presupuesto del proyecto de estudio.

Desarrolla y modifica los documentos utilizados para llevar a cabo el proceso de gestión de datos clínicos como son el Plan de gestión de datos DMP (Data Management Plan por sus siglas en inglés) y el Plan de validación de datos DVP (Data Validation Plan por sus siglas en inglés) incluyendo guías para la limpieza de datos y convenciones.

Coordina el diseño del CRF de acuerdo al protocolo y los estándares aplicables, aprueba el desarrollo y lleva a cabo la validación de la base de datos, coordina el recibimiento y manejo de los datos provenientes de fuentes externa (laboratorio central, diccionarios de codificación) y realiza reconciliaciones de datos, mantiene la documentación del estudio de manera que esté lista para cualquier auditoría.

Asegura que el ensayo clínico sea conducido en cumplimiento con los procedimientos normalizados de operación y con las buenas prácticas clínicas y mantiene un flujo de trabajo coherente y manejable para el CDM mediante la

vigilancia de la información de enrolamiento y la comunicación activa con el equipo del estudio para influir en la recolección de los datos.

El data manager debe estar familiarizado con las bases de datos para realizar el proceso de gestión de datos. Conocer las directrices regulatorias relacionadas con el CDM, debe ser capaz de analizar la causa de los problemas que se presenten durante el ensayo clínico, encontrar el enfoque correcto y la dirección del equipo para implementar la solución.

#### - **Investigador**

El investigador es definido como el individuo (no como corporación), él cual inicia (planea y diseña) y conduce una investigación, y bajo su dirección inmediata se lleva a cabo la administración y dispensación de la terapia en investigación. En otras palabras, el investigador planea, diseña, conduce, monitorea, maneja datos clínicos, prepara reportes, y supervisa asuntos regulatorios y éticos. El investigador es responsable de desarrollar el protocolo clínico, presupuesto del estudio, recursos para el estudio (gestión del proyecto, dirección regulatoria, gestión de datos, instalaciones y laboratorios clínicos, obtención del producto de estudio, etc.) el investigador también es responsable de conseguir la aprobación de las agencias regulatorias.<sup>5</sup>

#### - **Monitor clínico**

El monitor del ensayo clínico es la pieza esencial en la investigación clínica. Lleva a cabo numerosas funciones que permitirán controlar y evaluar la calidad con la que el ensayo clínico se lleve a cabo. Su responsabilidad principal será trabajar de forma constructiva con el investigador y su equipo, para asegurar que el

---

<sup>5</sup> Salah M. Abdel-Aleem. *Design, Execution, and management of Medical device*. (Wiley). Pág. 221.

desarrollo del ensayo alcance un alto nivel de calidad. La monitorización en investigación clínica consiste en observar, comprobar, hacer seguimiento, y confirmar que el ensayo clínico se realice según los planes establecidos. Un buen monitor debe proponer mejoras en el desarrollo del estudio y dar soluciones a los problemas, y a su vez, mantener y mejorar la motivación y el entusiasmo del equipo en el sitio.

La actitud y estilo del monitor son muy importantes. Actualmente, el monitor entrevista a múltiples investigadores potenciales y su elección se basa en la demostración del investigador de su capacidad de colaboración en el ensayo de forma eficiente y efectiva. Al investigador seleccionado se le pedirá que se adhiera a estándares de la práctica clínica muy exigentes y que mantenga una comunicación abierta y un espíritu de colaboración con el promotor y el monitor.

El monitor debe ser un profesional capacitado para discutir aspectos relevantes del estudio y su opinión en temas relevantes debe ser considerada. La profesionalidad que transmite permitirá que el investigador considere al monitor como un colaborador que forma parte integrante del equipo y su relación será de respeto mutuo.

La comunicación franca y abierta permitirá que el monitor pueda exigir responsabilidades al investigador cuando su trabajo no cumpla con las expectativas o no se estén alcanzando los objetivos acordados.

El monitor debe ser capaz de desarrollar y mantener el “espíritu” de esfuerzo e intereses comunes con el investigador y su equipo. Para poder garantizar el éxito de todo esto, el monitor debe disponer de un alto conocimiento técnico en las guías de las buenas prácticas clínicas, legislaciones europeas y locales, y conocimientos científicos de las áreas terapéuticas y de fármacos. Además, son necesarias competencias y habilidades como orientación al logro, pensamiento analítico, flexibilidad, iniciativa, trabajo en equipo, negociación, planificación y

habilidades interpersonales, por lo que no se debe descuidar la preparación del monitor en estos aspectos.

El monitor tiene como responsabilidad verificar la exactitud e integridad de los datos registrados en los *CRFs*, documentos fuente y otros registros relacionados al ensayo contra cada uno de los otros.

La *ICH GCP* enuncia la siguiente definición de documentación: “Todos los registros, en cualquier forma (incluyendo, pero no limitados a, registros escritos, electrónicos, magnéticos y ópticos, escaneos, rayos X y electrocardiogramas) que describan o registren los métodos, conducción y/o resultados de un ensayo, los factores que afectan el ensayo, y las acciones tomadas”. El monitor necesita asegurar que existan documentos fuente disponibles y que los datos clínicos en el *CRF* coincidan con los documentos fuente. Al principio del estudio, debe haber una guía clara de cómo se requerirá que los documentos fuente sean proveídos por el investigador.

Los monitores deberán estar bien entrenados y se les deberá dar el tiempo suficiente y los recursos para asegurar que los datos clínicos provenientes del sitio sean verdaderos y que las *CRFs* hayan sido completadas correctamente. Los monitores serán los responsables de asegurar que el investigador y el personal del sitio están entrenados adecuadamente, ya que las *CRFs* que requieran que se genere un query (discrepancia) y se envíe de regreso al sitio causan retrasos, gastos y frustración por parte del personal CDM y por parte del personal del investigador. En adición, siempre existe la tentación de contestar el query por parte del personal CDM a pesar de la necesidad de que sea el investigador quien lo tenga que hacer (*ICH GCP* 4.9.3).

La selección de los investigadores adecuados es una tarea de importancia crítica para el éxito de un ensayo clínico. El investigador seleccionado debe tener la formación y la experiencia apropiadas para asumir la responsabilidad de llevar

adelante el ensayo clínico en el centro de investigación (sitio). La formación del equipo investigador es una labor continua del monitor en el sitio, el monitor se encargara de que el equipo en el sitio reciba toda la información y formación necesaria específica del estudio

El entrenamiento del personal del sitio es muy importante y deberá realizarse antes de que el estudio comience. La reunión de investigadores, la visita pre-estudio y la visita de iniciación que hace el monitor ayudarán a prevenir mal entendidos y a asegurar que los datos clínicos registrados en la CRF proveerán la información científica necesitada que será sometida a las autoridades regulatorias. Muchas compañías farmacéuticas proveen entrenamiento en GCPs a los investigadores y a su personal en adición a cualquier entrenamiento específico del protocolo que se les proporcione.<sup>4</sup>

Los programas de entrenamiento de los participantes pueden llevarse a cabo en el sitio. Si un nuevo CRA (Monitor; Clinical Research Associate por sus siglas en inglés) es contratado en un sitio donde hay otros CRAs que ya tienen experiencia con el ensayo, entonces el personal del sitio que ya tiene experiencia puede ser responsable de dar entrenamiento al CRA nuevo. Sin embargo, si el personal del sitio es completamente nuevo en el ensayo clínico o no hay personal con experiencia actualmente en el sitio, entonces el coordinador del sitio puede arreglar varios entrenamientos intensos en el sitio o el CRA nuevo puede ser entrenado también por parte de otros CRAs que se encuentran en otros sitios, preferentemente aquellos que estén cercanos geográficamente. Puede ser beneficioso que un nuevo CRA visite un sitio en el que los procedimientos ya estén establecidos para el ensayo o tener la visita de un CRA con experiencia procedente de otro sitio el cual explique como se llevan a cabo los procedimientos.<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> Eleanor McFadden. *Management of data in clinical trials*. (Wiley). Pág. 151-174

Como resultado de que las actividades que realiza el data manager, el investigador y el monitor están relacionadas en cuanto al proceso de gestión de datos, es importante mencionar que existen algunos principios útiles para cultivar el ambiente constructivo entre ellos, los cuales se enlistan a continuación:

- Enfatizar la importancia de cada una de las diferentes funciones. Cada miembro del equipo es necesario y aporta valor.
- Las funciones y tareas de cada miembro se deben definir claramente desde el inicio. Esto permitirá conocer la interdependencia de las tareas realizadas por los diferentes individuos.
- Intentar reforzar lazos sociales y profesionales entre los miembros del equipo. Así se promueve el espíritu de colaboración y de objetivo común.
- Los conflictos deben resolverse sin demora actuando sobre ellos más que en las personalidades implicadas.
- Se tiene que mantener la alerta frente a los signos de desmotivación de cualquier miembro del equipo, escuchar y dar apoyo siempre.<sup>3</sup>

Los CRAs y los data managers tienden a provenir de diversos orígenes. El hecho de que dichos profesionales cuenten con antecedentes médicos o científicos es una ventaja, pero los atributos más importantes para estas posiciones son habilidades de organización, comunicación y la habilidad de prestar atención al detalle. Las descripciones de funciones pueden ser extensivas y variadas y dependerán de los recursos y requisitos locales, es por ello, que el entrenamiento y la educación continua es esencial en cualquier ensayo clínico, el centro coordinador es responsable de organizar programas de entrenamiento y materiales para los participantes en el ensayo. La mayor parte de la educación es específica del ensayo, pero existen varios cursos y programas que cubren los aspectos de la gestión de datos como una carrera.

## **Fuentes de error en el proceso de gestión de datos, importancia del sistema/herramientas a elegir, entrada de datos.**

### **Errores más comunes**

Durante la conducción de ensayos clínicos, inevitablemente ocurrirán errores independientemente de que tipo de *CRF* se utilice. Los errores más comunes en las *CRFs* son: (1) No se tiene el número de página, (2) las fechas son inconsistentes (3) las fechas de las visitas no están en orden cronológico, (4) no está la firma del investigador, (5) las unidades de laboratorio son incorrectas o son inconsistentes, (6) inconsistencia entre los campos (ejemplo: se registro un medicamento como acción tomada en un evento adverso pero en el registro de medicamentos concomitantes no está registrado), (7) Falta información (ejemplo: el registro debió llenarse como N/A), (8) se borró un error y/o la corrección se hizo sin iniciales o firma, (9) inconsistencias a través de las páginas de los *CRFs*, y (10) errores al hacer cálculos.

Debido a la frecuencia con que se presentan los errores antes mencionados se tienen factores que ayudan a reducir las fuentes de error, como son:

- Desarrollo de la base de datos: Una base de datos debe ser diseñada para facilitar la entrada de los datos y su extracción para su posterior análisis. Una base de datos específica para un protocolo se construye utilizando plantillas estándar (ej. Módulos y formatos de las librerías o diccionarios). El uso de plantillas estándar mejora la eficiencia del proceso del desarrollo de la base de datos y facilita poder agregar datos posteriormente.
- La estandarización de las *CRFs* tiene la finalidad de asegurar la consistencia de los datos capturados, reducir el tiempo y esfuerzo para desarrollar las *CRFs* cuando se planea un nuevo estudio

## **Diseño de la base de datos**

Una base de datos designa un conjunto de información organizada de acuerdo a algún criterio. La definición de cualquier base de datos tiene como objetivo proveer de la estructura y especificaciones que se requieren para que la entrada de datos se efectúe de forma precisa, eficiente y consistente, a la vez que facilita la posibilidad de realizar consultas, transformaciones, relaciones y listados de la información de forma flexible a los requisitos de los usuarios. En particular, cuando se alude a una base de datos en términos informáticos, se está designando un conjunto de información que está contenida y organizada de acuerdo a algún criterio en los sistemas de memoria del ordenador, y que es susceptible de ser consultada y/o manejada por uno o varios usuarios.

Se deberá organizar la estructura de la base de datos de manera que los datos puedan ser fácilmente colectados y analizados. La estructura del CRF es utilizada para diseñar la estructura de la base de datos en la cual los datos de los pacientes serán almacenados, una vez que sean introducidos a través de las aplicaciones para la entrada de datos.

La informática y varias tecnologías de software han revolucionado la manera en que la información médica es almacenada y obtenida. Hoy en día, el modelo de base de datos relacional se considera el fundador de varios tipos de sistemas de información clínica, debido a que provee el ajuste más cercano de los requisitos funcionales del protocolo.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady, Thomas B. Newman. *Designing Clinical Research*. (Lippincott Williams & Wilkins), Pág. 262-266.

## **Estandarización de los instrumentos de recolección**

Debido a la gran cantidad de información a tenerse en cuenta sobre cada participante en una investigación, es necesario disponer de uno o varios instrumentos estandarizados de recolección (cuestionarios, formatos, etc.) y mayor atención si van a ser utilizados en más de un sitio. Los instrumentos estandarizados sirven de guía en el proceso de recolección de los datos, en la organización de la grabación de los mismos de una manera coherente y consistente e indudablemente influencia el significado de la información recolectada y de la forma en que puede ser procesada y analizada.

Al mismo tiempo, se debe estar pensando en la interacción entre el diseño del instrumento de recolección y el diseño de la base de datos, esta fase es fundamental e imposible de evitar. Cada pregunta considerada en el instrumento debe reflejar la información a utilizarse, esté presente en forma electrónica o en papel.<sup>8</sup>

## **Diseño y desarrollo del formato de reporte de caso *CRF***

Los formatos de reporte de caso son cuestionarios o instrumentos que son usados para coleccionar los datos requeridos acerca de los sujetos enrolados en el estudio de manera estructurada y estandarizada para facilitar la seguridad, consistencia, y la limpieza de los datos para su análisis. Las *CRFs*, o instrumentos de colección de datos, deberán ser diseñadas por investigadores con la finalidad de medir y definir los datos específicos necesitados para dar soporte o desaprobar la hipótesis u objetivo del estudio. Los propósitos generales de las *CRFs* son: (1) Satisfacer los

---

<sup>8</sup> Adriana Pérez, Carlos Andrés Cáceres R. “*El sistema de manejo de datos en los estudios de investigación: métodos y guías*”. (Reimpreso de: Rev. Colomb. Neumol. 2008). Pág 189-190.

objetivos de la investigación, (2) obtener la información de la manera más completa y verdadera posible, y (3) hacer la colección de los datos dentro de los límites de tiempo y recursos disponibles.

Idealmente las planillas de las *CRFs* están diseñadas para ayudar a la estandarización y colección de los datos y facilitar la colaboración y rehusó para estudios similares en un futuro. Las *CRFs* pueden ser creadas y usadas en diferentes modalidades o formatos incluyendo documentos de papel o electrónicos.

Cuando se diseñan las *CRFs* el contenido y la estructura de las preguntas que sean incluidas en el *CRF* deberán ser consideradas antes que la apariencia del *CRF*. Es mejor diseñar los *CRFs* al mismo tiempo que se crea el protocolo con la finalidad de asegurar que los datos especificados en el protocolo sean colectados y consistentes con la hipótesis del estudio y que sea factible colectarlos. Esto ayudará a mantener las preguntas, indicaciones, y las instrucciones de manera clara y concisa y ayudará a asegurar que el diseño de la *CRF* se ajuste con el flujo de datos desde la perspectiva de la persona que completa la *CRF*. El flujo de los procedimientos del estudio y la organización típica de los datos en los registros médicos (o datos fuente) deberán ser tomados en cuenta.

Otro de los aspectos a tomar en cuenta al diseñar el *CRF* es planear que las *CRFs* puedan ser reusadas, y estandarizadas cuando sea posible, por lo que es de gran utilidad crear y mantener formatos estándares. Si existen estudios llevados a cabo anteriormente que tengan resultados o mediciones similares, las *CRFs* diseñadas previamente serán usadas y adaptadas como sea necesario. Finalmente al diseñar la *CRF* es importante tener en mente los criterios de valoración primarios de seguridad y eficacia, así como el principal objetivo de la colección de los datos.

Una vez que las *CRFs* han sido diseñadas, deberán ser revisadas y aprobadas por todo el equipo del estudio. Es importante tener un equipo del estudio clínico que revise y pruebe las *CRFs* antes de someterlas para su aprobación ante lo

comités e *Institutional Review Boards*. Los miembros del equipo de la gestión de datos deberán revisar el piloto y hacer pruebas a los datos para asegurar su veracidad. Cada miembro del equipo puede evaluar las CRFs desde diferentes perspectivas y propósitos. Esto permitirá obtener una retroalimentación y revisión de las CRFs. Algunos aspectos específicos en los que hay que enfocarse cuando se revisan las CRFs son:

1. Que el lenguaje de la CRF sea consistente y entendible por las personas que usaran y completaran las CRFs.
2. Que las unidades de las mediciones colectadas sean consistentes con las unidades utilizadas en los diferentes sitios.
3. Para los diferentes tipos de CRFs (papel, electrónicas), la codificación debe ser consistente con el sistema de la base de datos que será usada para almacenar los datos.
4. Los miembros del equipo de estadística deberán confirmar los puntos de análisis de datos sean apropiados, estén completos y en el formato adecuado por medio de introducir datos de prueba piloto.

El hecho de que todo el equipo del estudio participe en el desarrollo de las CRFs será de gran utilidad, probar y revisar las CRFs después de su desarrollo podrá facilitar obtener CRFs adecuadas que funcionarán para cada persona involucrada en su uso e incrementará la calidad de los datos y reducirá el tiempo necesitado para limpiarlos.

A continuación se describen los procedimientos que se llevan a cabo dependiendo del tipo de CRF que se utilice.

## Procesamiento y entrada de datos al sistema

### Captura de datos en CRF's de papel

La gestión de datos clínicos lidia con datos médicos complejos. El manejo de estos datos requiere estar familiarizado con la terminología médica, anatomía, psicología, y farmacología, así como tener conocimiento de cómo se colectan los datos en el ámbito de salud y como se documentan en los registros médicos.

Cuando se utilizan CRFs de papel para la colección de datos de los sujetos que participan en el ensayo clínico se requiere que el investigador tenga acceso a los documentos fuente (ej. Historia médica), que llene las formas del estudio, y las entregue al centro coordinador (o centro de datos clínicos), usualmente después de que se lleve a cabo el proceso de monitoreo de los datos. Una vez que los data managers reciben los CRFs se lleva a cabo una inspección inicial y después se introducen los datos a la base de datos clínicos. Usualmente existen dos opciones disponibles para la entrada de datos: entrada de datos sencilla (se lleva a cabo una sola vez) o la doble entrada de datos. En el proceso de doble entrada de datos dos personas introducen los mismos datos de manera independiente. Cualquier discrepancia entre la primera y segunda entrada es usualmente resuelta por un tercera persona (ej. el data manager encargado del estudio) o por la segunda persona que realiza la segunda entrada (verificación interactiva u online) las principales regulaciones, como las de la *FDA* y la *ICH*, no requieren formalmente del proceso de doble entrada o cualquier otro proceso específico para la entrada de datos, aunque varias veces se ha cuestionado la necesidad de la entrada de datos por duplicado. En general, el proceso de entrada sencillo con una revisión manual propia, o con la doble entrada de datos clave (ej. los principales criterios de valoración del estudio) funcionará mejor que una proceso de doble entrada descuidado.<sup>1</sup>

Inevitablemente ocurrirán errores durante la entrada de datos, los más comunes son: (1) errores tipográficos, (2) errores al copiar los datos, (3) errores de codificación, y (4) errores de rango. Los errores tipográficos usualmente ocurren cuando se escribe demasiado rápido. Los errores al copiar los datos pueden presentarse como resultado de una escritura que no es muy legible, un ejemplo típico de lo anterior es cuando no se puede diferenciar entre un 0 (cero) y una O (letra). Los errores de codificación pueden ser originados ya sea por el personal que llena los *CRFs* con códigos dados para los elementos de la *CRF*. Un ejemplo típico es la asignación del código étnico. Los errores de rango ocurren cuando los límites inferiores o superiores de valores conocidos son excedidos al escribirlos. Por ejemplo, la altura de un sujeto registrada como 3 metros lo cual es obviamente imposible para un sujeto regular.

### **Captura electrónica de datos**

La captura electrónica de datos EDC (Electronic Data Capture por sus siglas en inglés) es el proceso para la colección de datos dentro de una forma electrónica persistente: esto incluye la entrada de datos (ej. KEYBOARD EDC, PEN-BASED SYSTEMS, reconocimiento de voz) y adquisición de datos automática o directa (ej. Dispositivos de sangre, brazalete de medición de la presión).

Se han desarrollado aplicaciones donde los datos son capturados e introducidos directamente en la computadora que se encuentra en el sitio en el que se realiza el ensayo clínico por medio de instalar la aplicación de la base de datos, los datos almacenados en el sitio son periódicamente transmitidos a el servidor central que se encuentra en el centro coordinador de los datos.

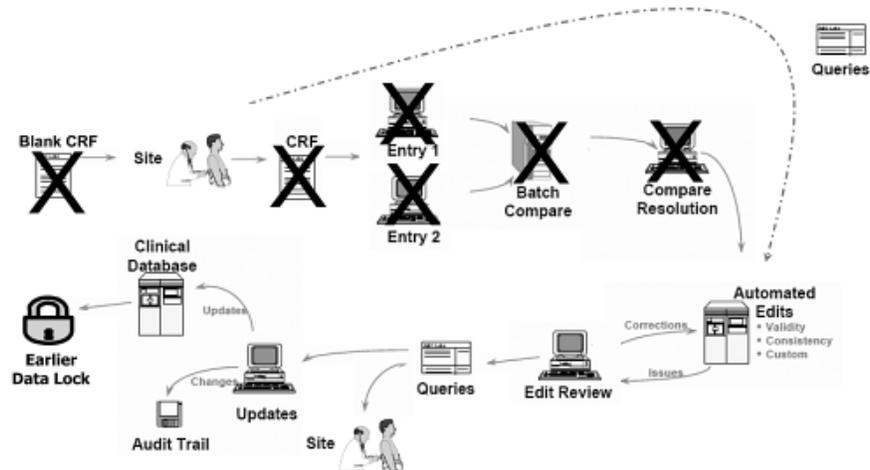


Figura 1. Impacto de la adopción del sistema de captura electrónica de datos EDC en el proceso de gestión de datos clínicos. La adopción del sistema EDC hace que el proceso CDM se lleve a cabo más rápidamente mediante la eliminación de pasos que consumen tiempo en el flujo de los datos clínicos desde los documentos fuente hasta su entrada en la base de datos clínica.

Otros sistemas EDC mas sofisticados han sido desarrollados, incluyendo los que utilizan internet y tecnología web y hoy en dia son comunmente utilizados por varias organizaciones de investigacion al conducir ensayos clinicos. Las agencias regulatorias aceptan sumisiones de registro de fármacos en las cuales se utilizaron herramientas EDC.

La adopción de sistemas EDC tienen un impacto positivo en el proceso de gestión de datos e introducen novedades como son:

- No existe una entrada de datos formal por que los datos fuente son colectados e introducidos directamente en la base de datos sin tener que ser capturados en CRFs de papel. Esto significa que los errores de transcripcion son eliminados y la doble entrada de datos no es requerida.

- La limpieza de datos y su edición puede ser llevada a cabo durante la entrada de datos ( a través de los checks online), y el investigador puede inmediatamente clarificar cualquier discrepancia.
- El proceso de verificación de los datos fuente no puede ser eliminado; sin embargo, el número de queries hechos por los monitores clínicos, así como el tiempo que usualmente ellos gastan en el sitio, se ve reducido.
- El tipo de entrenamiento y habilidades requeridos para la entrada de datos por parte del personal en el sitio son distintos a los requeridos cuando se utiliza un sistema basado en papel, en este caso, el personal debe recibir entrenamiento para la entrada de datos en el sistema específico que se utilice en el estudio así como en los problemas específicos del sistema. (ej. Guías de completación de las CRFs).

Por estas razones, el diseño de un buen sistema EDC necesita atención especial para hacer el movimiento de los datos en papel hacia los sistemas EDC y programas de computadora de manera eficiente mientras se mantiene la integridad de los datos. <sup>1</sup>

### **Principales diferencias entre *CRF* de papel y EDC**

La captura electrónica de datos contribuye a mejorar la calidad de la investigación clínica; principalmente aportando una mejor calidad en la recolección de los datos, pero también proporcionando recursos para controlar la ejecución de los ensayos clínicos y facilitando las tareas de seguimiento. El protocolo puede ser implementado en contraposición a su seguimiento y se dispone de herramientas para ayudar a disminuir el error humano.

Las diferencias principales entre un CRF y un eCRF (Tabla 3) tienen mucho que ver con el soporte utilizado (escribir en un papel frente a escribir en un ordenador),

pero sobre todo afecta a los procesos que se llevan a cabo en toda investigación clínica (tabla 4). En comparación con el papel, el sistema EDC facilita los procesos de entrada, manejo y análisis de los datos, requiere mucho menos espacio de almacenamiento, presenta todas las potencialidades de una herramienta dinámica y sobrepasa las funcionalidades del CRF.<sup>9</sup>

Tabla 3. Características principales que diferencian la captura electrónica de datos de la utilización de un formato de reporte de caso en papel

CRF (papel)	EDC
Mayor tiempo desde el final del seguimiento hasta la base de datos limpia para el análisis.	Mayor tiempo de planificación del ensayo clínico
Ocupa mucho espacio físico	Ocupa muy poco espacio físico
Transcripción de los datos de la CRF a la base de datos (grabación)	No hay transcripción
Verificación de los datos difícil y con demora	El eCRF es dinámico
No controla la aplicación del protocolo	Verificación de datos inmediata
	Puede controlar la aplicación del protocolo

<sup>9</sup> Ignasi Velázquez, Xavier Navarro y Albert Cobos. “Captura electrónica de datos. Impacto en la calidad de la investigación clínica”. Departamento Científico-Clínico. Medtronic Ibérica. Barcelona. España. Pág. 12

Tabla 4. Comparación de la ejecución de tareas durante las distintas etapas de un ensayo clínico realizado con sistema de captura electrónica de datos o con un formato de reporte de caso en papel. La fase de proceso de datos es reducida en los estudios realizados con el sistema de captura electrónica de datos.

<b>CRF</b>	<b>Etapa</b>	<b>EDC</b>
<b>Protocolo CRF</b>	Planificación	Protocolo CRF Estructura de la base de datos Sistema de grabación Plan de validación
<b>Estructura de la base de datos Sistema de grabación Plan de validación</b>	Selección y seguimiento de pacientes	Grabación de datos Ejecución del plan de validación Gestión de queries
<b>Grabación de datos Ejecución del plan de validación Gestión de queries</b>	Proceso de datos	
<b>Análisis estadístico Informe de resultados</b>	Análisis e informe	Análisis estadístico Informe de resultados

### **Buenas prácticas de gestión de datos *GCMP***

En los ensayos clínicos, es común encontrar los siguientes obstáculos en el proceso de CDM. Primero, el proceso de CDM falla al coleccionar información para obtener las preguntas clínicas/científicas que el ensayo clínico intenta contestar. Segundo, el proceso de CDM puede coleccionar información irrelevante para los objetivos del ensayo clínico. En adición la calidad de los datos coleccionados puede ser pobre con valores faltantes y/o inconsistencias en los CRFs y/o en los sitios que participan en la investigación. Como resultado, la integridad del ensayo clínico es dudosa y la veracidad, precisión y confiabilidad de los datos coleccionados del ensayo clínico es cuestionable. Consecuentemente, las conclusiones arrojadas del análisis de los datos clínicos pueden no ser precisas y confiables y por lo tanto engañosas. Para superar estos obstáculos, la implementación de las buenas

prácticas de gestión de datos *GCMP* es necesaria. Las *GCMP* (Good Clinical Management Practice por sus siglas en inglés) son un conjunto de procedimientos para asegurar la validez, calidad e integridad de los datos clínicos colectados de los sujetos que participan en un ensayo clínico dentro de una base de datos. <sup>2</sup>

### **Proceso de gestión de datos**

Las buenas prácticas de gestión de datos promueven la colección de datos con calidad y facilitan significativamente el análisis de los datos. La gestión de datos es algo más que la colección y manipulación de datos, el proceso CDM es un sistema que afecta a casi todos los aspectos del estudio, desde el diseño y planeación del estudio hasta el análisis de los datos. Un objetivo importante de la gestión de datos es prevenir que se introduzcan datos y errores en la base de datos. Otro objetivo es maximizar la disponibilidad de datos limpios y analizables que pueden ser convertidos en una base de datos analítica. Es así que la base de datos se hace disponible a los investigadores, monitores clínicos, data managers, estadísticos, y otros usuarios.

Los datos son definidos como observaciones y hechos que consisten en números, textos, gráficos, y otras imágenes que son grabables, mientras que una base de datos es una colección organizada de datos relacionados.

### **Desarrollo del plan de gestión de datos DMP.**

Las *GCMP* comienzan con el desarrollo de un plan de gestión de datos DMP (Data Management plan por sus siglas en inglés), el cual debe iniciarse después de que el protocolo ha sido escrito. El DMP no solo describirá los elementos básicos de la colección y análisis de datos, también aborda su uso y almacenamiento. Además establece directrices para acceder y compartir los datos, lo cual es una de las consideraciones más importantes de la revisión por parte de cualquier *Institutional Review Board*. La figura 2, muestra conceptos clave en el desarrollo del DMP. Las

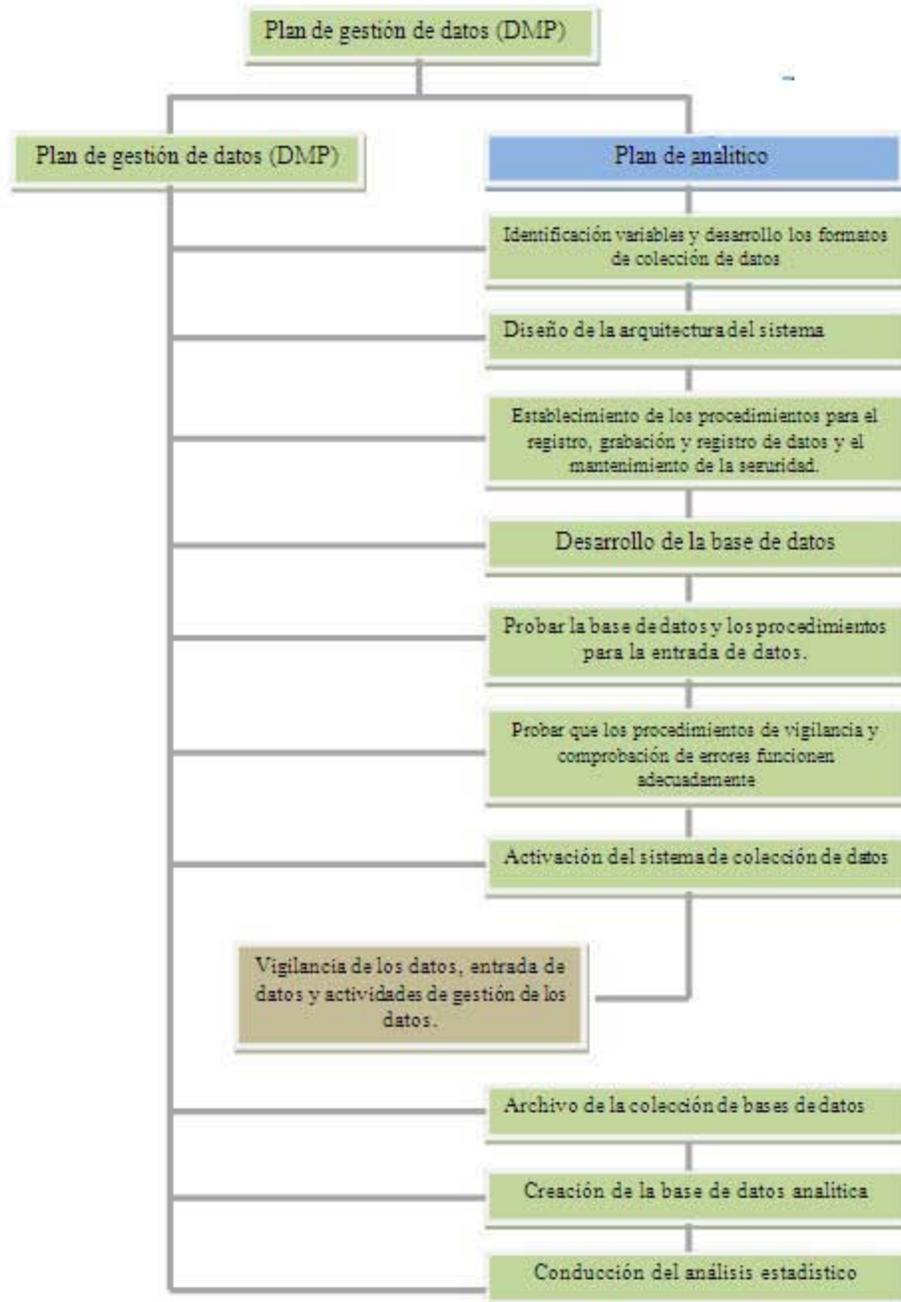
características esenciales del DMP incluyen: identificar las variables del estudio y el diseño de las CRFs, describir la arquitectura del sistema, identificar como se introducirán y editarán los datos, describir el proceso para registrar los datos y analizarlos, definir controles para proteger la información confidencial, minimizar su revelación y describir como se almacenaran los datos. La consideración final del desarrollo del DMP se enfoca en la creación de una base de datos analítica.

El DMP debe identificar al personal responsable de procesar y vigilar los datos. Típicamente, la responsabilidad de la gestión de datos para un estudio reside en el *Data manager*. En estudios pequeños el investigador principal (IP) u otros miembros del equipo de investigación también pueden servir como *data managers*.<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> William V. Giannobile, Brian A. Burt, Robert J. Genco. *Clinical Research in Oral health*. (Wiley-Blackwell, 2010). Pág. 103-105

Figura 2. Diagrama de los conceptos clave para el desarrollo del plan de gestión de datos DMP.



## **Plan de Gestión de Datos del estudio DMSP**

Existen elementos específicos que soportan las actividades de la gestión de datos como son: la colección de datos, entrada de los datos a la base de datos, manipulación y el desarrollo de guías para la resolución de discrepancias.

El DMSP (Data Management Study Plan por sus siglas en inglés) deberá ser diseñado con herramientas de calidad que darán soporte a la revisión, la medición periódica, y los procesos de ajuste para las desviaciones. El plan de calidad es una sección clave del DMP, y los conceptos de calidad y acciones específicas de calidad son incluidas en cada sesión del DMSP.

EL DMSP deberá hacer énfasis en la calidad y consistencia del diseño del protocolo, deberá proveer una guía para asegurar la consistencia de la colección de datos, su veracidad y su transferencia, la seguridad de los sujetos, cumplimiento con las regulaciones regulatorias, y un monitoreo y reporte de manera segura. En general el DMSP deberá incluir los siguientes componentes:

- Protocolo, plan de gestión de datos DMP, guía para realizar la validación de la base de datos, guía para la entrada y el almacenamiento de los datos, guía para la codificación de los datos, guía para el manejo y transferencia de datos, plan de aseguramiento de calidad, estructura del equipo que lleva a cabo la gestión de datos, guía para reportar y realizar la reconciliación de los SAEs, guía de entrenamiento, guía para importar y exportar los datos, guía con especificaciones para utilizar la base de datos, guía para completar las CRFs y guía para archivar los datos..

## **Adquisición y manejo de datos**

La adquisición de datos es el proceso por medio del cual los datos son colectados. El manejo de datos es un concepto amplio que se define como un proceso múltiple y actividades que son utilizadas para transportar los datos a través del proceso del

estudio clínico. El proceso de manejo de datos cubre todo el ciclo de vida de los datos desde su adquisición hasta su archivamiento. El DMSP deberá incluir procedimientos específicos del estudio para la adquisición de los datos, la colección, y la manipulación de los datos necesarios para asegurar la consistencia, cumplimiento e integridad de los datos.

### **Adquisición de datos**

La adquisición de datos es la colección actual de los datos específicos del protocolo. Este proceso de colección puede ser frecuentemente uno de los aspectos más difíciles y propenso a errores del estudio. La colección de los datos puede ocurrir por uno o más métodos, todos los datos ultimadamente serán registrados en las CRFs. Varios métodos por los cuales los datos son adquiridos y colectados incluyen:

- Sistemas electrónicos o informáticos- esto puede incluir eCRFs en computadoras personales (PC), laptops, PDAs, u otros dispositivos electrónicos usados para la entrada de datos (colección de datos automática por medio de un dispositivo, un ejemplo es el sensor de monitoreo de glucosa que automáticamente crea datos electrónicos de la glucosa provenientes un sujeto). La captura electrónica de datos puede ser también incluida en este tipo de modalidad.
- Por medio de entrevistas en persona o por teléfono.
- CRFs de papel- estas pueden ser escaneadas, enviadas por fax o se puede capturar los datos de dichas CRFs en una computadora para convertirlas en documentos electrónicos.
- Diarios y cuestionarios del estudio que se le entregan a los sujetos para que los llenen por sí mismos.

- Revisión y abstracción de datos de las historias médicas.
- Importaciones o transferencias de datos electrónicos de otros sistemas (como datos de laboratorios).
- Sistema interactivo de respuesta de voz IVRS (Interactive Voice Response System por sus siglas en inglés) que conecta a los usuarios utilizando tecnologías de reconocimiento de voz.

La adquisición de varios datos utilizando uno o más métodos de colección presenta un reto. Deben ocurrir controles adicionales y se debe llevar a cabo el monitoreo clínico para determinar si se colectaron los datos que a determinado momento debieron haberse colectado. En adición, para checar si los datos fueron colectados en el formato esperado.

Anteriormente, el papel había sido utilizado para coleccionar y también para almacenar los datos clínicos en la investigación clínica, lo anterior era primeramente debido a que el personal del sitio y los sujetos estaban más familiarizados con el papel. El movimiento hacia enfoques más técnicos sigue continuando, por lo que nos enfocaremos en los métodos electrónicos para la adquisición de datos y su colección en los ensayos clínicos. Las diferentes modalidades que se utilizan para la colección de datos dentro de una CRF tendrán varias características que necesitan estar descritos e incluidos en el DMSP.

Existen varios métodos que se pueden utilizar al usar eCRFs, los cuales ayudan a asegurar la veracidad de los datos. Los métodos utilizados deben estar descritos en el DMSP y pueden incluir lo siguiente:

- Usar rangos predeterminados de valores esperados y permitidos.
- Proveer controles sencillos para los tipos de datos (*simple data type checks*), por ejemplo, asegurando que se registren números y fechas

válidas en los campos numéricos y de fecha. Para las preguntas que requieren respuestas textuales, utilizar controles de longitud de cadena y validación.

- *Listas* o valores a escoger deberán ser definidos cuando sea posible por medio de una lista restringida o respuestas permitidas para la selección de los datos a registrar en la CRF. Cada campo debe tener un dominio o rango de valores permitidos, por ejemplo, los valores permitidos para el campo 'Sexo' son 'M' y 'F'. El software no permitirá la entrada de ningún otro valor en este campo. El crear reglas de validación que definan los valores permitidos brinda protección contra errores en la entrada de datos.
- Omitir preguntas que no sean necesarias para responder los criterios de valoración y/o la hipótesis del ensayo clínico y tener detectores de valores defectuosos basados en respuestas a preguntas específicas.
- Computarizar valores para las preguntas que deben ser calculadas basándose en otros valores introducidos en la CRF.
- Comprobaciones de validación en la misma CRF- en este caso un valor dentro de una CRF es comparado con otro dato previamente registrado en la misma CRF para checar si cumple con los criterios predefinidos.
- Validación a través de dos o más CRFs- En esta situación, las verificaciones están hechas para comparar la respuesta a una pregunta registrada en una CRF con la respuesta(s) previamente registrada(s) en otra CRF, u otro dato introducido previamente.
- Corrección ortográfica- el software debe llevar a cabo correcciones ortográficas automáticas para ciertos campos de texto. Diccionarios de dominio específico pueden utilizarse para la entrada de textos libres, para checar errores de ortografía.

- Apoyo al introducir datos y realización de *queries* para los datos faltantes y valores aproximados.

Las guías de adquisición de datos deben ser incluidas en el DMSP ya que serán específicas del estudio y de los requisitos del patrocinador. Estas guías complementarán la entrada de datos, su validación, guías de transferencia, también incluidas en el DMSP, las cuales están basadas en la fase del estudio, la capacidad del sistema y otros requisitos. Después de la adquisición de los datos, sigue el proceso de manejo de datos que incluye el movimiento, el almacenamiento y la seguridad de los datos. Planeaciones apropiadas y la seguridad deben ser establecidas para direccionar tanto datos electrónicos como los de papel. Por ejemplo, los datos manejados electrónicamente requieren la garantía adicional de que la integridad de los datos registrados no estén alterados, que no sean borrados, que no se pierdan o que usuarios no autorizados tengan acceso a ellos.

### **Manejo de datos**

El proceso del manejo individual de los datos deberá ser aplicable para un ambiente y estudio dado, y el DMSP deberá incorporar las secciones apropiadas para el proceso y los procedimientos que se utilicen dentro de un estudio en específico. Muchas de las sesiones que serán incluidas en el DMSP para el manejo de datos requerirán la descripción de la validación, pruebas de los procedimientos, actividades envueltas y también el desarrollo y establecimiento de checks de calidad apropiados para el procesamiento de los datos y actividades de limpieza (identificación de discrepancias y su resolución). Lo anterior envuelve la descripción de los *queries* y los reportes que se utilizarán para monitorear los datos registrados, el reporte de la ejecución de los datos de entrada y el monitoreo de la frecuencia de errores, reportes de datos faltantes, discrepancias y reportes de resolución de las discrepancias.

Un enfoque sistemático de como se manejaran los cambios de datos o cambios en los instrumentos de colección de datos o CRFs en el estudio deberán ser incluidos en el DMSP. Este enfoque deberá ser acordado antes del desarrollo de la CRF que detalla como los cambios en los instrumentos para la colección de datos o las versiones de CRFs serán documentados y manejados. También debe de incluirse documentación clara en el *audit trail* acerca de quién, qué, cuándo y por qué el cambio fue realizado.

### **Registros de seguridad y privacidad**

El DMSP debe describir (o hacer referencia a procedimientos normalizados de operación) como la seguridad y la privacidad de los datos del estudio clínico deberán mantenerse durante el proceso de la gestión de datos. Esto debe incluir datos electrónicos y otras formas de datos (papel) si procede. Todos los sistemas computarizados que se utilicen deberán contar con métodos para prevenir acceso no autorizado, para preservar la confidencialidad de los sujetos, y prevenir la falsificación/manipulación retrospectiva de los datos. El código federal de regulaciones titulo 21 de la *FDA* (21 CFR Part 11) indica que, el acceso debe ser restringido para las personas autorizadas, el sistema debe prevenir cambios maliciosos a los datos a través de bloqueos selectivos de los datos y debe existir un *audit trail*.

El proceso de gestión de datos es complejo, propenso a errores, y vital para tener datos confiables y precisos. Un *Data Management Study Plan* DMSP es una estructura por medio de la cual este complejo proceso y actividades pueden ser organizadas para asistir la realización consciente de las acciones. Si se da comienzo al DMSP con un plan de calidad específico del estudio y se aplica un proceso de calidad a través del proceso entero de gestión de datos dará como resultado un incremento de la confiabilidad de los datos clínicos, disminución de la variación y de los errores, y mejorará los tiempos limites para llevar a cabo dichas actividades.<sup>1</sup>

## **Revisión de los datos clínicos**

El objetivo principal de revisar la base de datos es obtener datos clínicos de calidad para su análisis posterior. La información de calidad es aquella que puede soportar conclusiones e interpretaciones equivalentes a las derivadas de datos teóricamente libres de error. De hecho, según la *Internacional conference on Harmonisation (ICH) E6* respecto a las Buenas Prácticas Clínicas (GCPs) señala que se debe aplicar un control de calidad a cada paso del proceso de manejo de datos para asegurar que los datos son fidedignos y han sido procesados correctamente.

Las GCMP (Good Clinical Management Practices) recomiendan usar un mínimo de procedimientos, que deben ser suficientemente específicos y que describan el proceso a seguir incluido en el *Data Management Plan*.

La revisión de los datos incluye actividades que pueden variar desde la revisión manual de la información hasta comprobaciones informáticas diseñadas para identificar datos inválidos, inexactos e imprecisos.

### **Definición y manejo de las discrepancias**

Una discrepancia es cualquier inconsistencia en los datos que requiera una investigación, es decir, que no pueda corregirse de manera automática, como las correcciones evidentes. Para detectarlas puede usarse rangos, comprobar las violaciones de protocolo, la consistencia y coherencia de los datos, o usar estadísticos descriptivos que detecten pautas extrañas o curiosas. Como mínimo, debe comprobarse que:

- Las variables de tipo carácter contienen solo valores válidos.
- No hay duplicados.
- No falta información necesaria (valores missing).

- Ciertos valores como el número de paciente son únicos.
- Los valores de tipo fecha y hora son válidos y tienen una secuencia coherente.
- Toda la información de la CRF es consistente entre sí, cruzando los datos (Ej. que ciertos valores sean mayores/menores/iguales que otros, que la información de la cabecera de los *CRFs* sea consistente, los valores de laboratorio coherentes comparándolos en el tiempo, etc.).

Las revisiones generales de tipo resumen son útiles para detectar valores inusuales. Puede realizarse manualmente en estudios pequeños, con pocos pacientes, pero en el caso de estudios más grandes es preferible usar, el número de registros o valores por paciente, valores máximos y mínimos, y la media aritmética para valores numéricos.

Las comprobaciones de rango son útiles para identificar valores fisiológicamente imposibles o fuera de las variaciones normales de la población de estudio. Las comprobaciones de consistencia permiten identificar errores de entrada, detectando si hay un orden secuencial en las fechas o en los eventos correspondientes, o información en blanco indicada como existente en alguna otra parte de la CRF.

Las comprobaciones que identifican violaciones de protocolo deben monitorizarse ya que requieren una rápida acción. También deben monitorizarse e investigarse aquellos sitios identificados como sustancialmente diferente de otros, a partir de resúmenes estadísticos u otras comprobaciones.

Respecto a los datos de laboratorio y eficacia, mediante resúmenes pueden detectarse problemas con las unidades utilizadas, lugares decimales, o debidos a métodos diferentes de recogida de la información.

En resumen, y para concretar, aunque hay casos en que una revisión manual es suficiente, las validaciones programadas generan mayor consistencia y una menor tasa de error.

Una vez ejecutados todos los programas de validación de datos se obtiene una lista de discrepancias, que es recomendable almacenar en un sistema de manejo de discrepancias electrónico (*discrepancy management system*). Se debe guardar la discrepancia, su *status* y su resolución, y pueden ser muy útiles al proveer un resumen de las causas que han generado las discrepancias y al calcular métricas respecto al tiempo de resolución.

De manera más detallada, la información mínima de la discrepancia que es interesante almacenar es la siguiente:

- El campo o los campos en que se produce.
- Un texto descriptivo (que puede ser automático o manual)
- Información que permita identificar la discrepancia de manera única (además del número de paciente, indicar la visita y la página de la *CRF*, por ejemplo ya que hay valores recogidos en cada visita).

También es útil almacenar/registrar:

- El origen de la discrepancia (quien o como se ha generado p. Ej. En caso de que puedan generarse discrepancias manualmente).
- La fecha y hora en que se identifica.
- Las discrepancias que están relacionadas.
- El status (entre otros, la discrepancia puede estar identificada pero no resuelta, revisada pero no resuelta, duplicada o relacionada con otra, y resuelta).

- El motivo de resolución de la discrepancia (entre otros puede deberse a un error de entrada o ser una corrección evidente, normalmente resueltas por el data manager, o más frecuentemente, requerir preguntarle al investigador o incluso al laboratorio).

### **Definición y manejo de las “queries”**

En caso de las discrepancias deban ser resueltas por el investigador, suele hablarse de *queries*. Un query es una discrepancia o pregunta que es enviada al investigador para su resolución. Es muy importante que antes de enviar una *query*, se haya comprobado que la discrepancia no pueda resolverse revisando otras páginas del *CRF*, o hablando con otras personas como el *CRA*, que puede tener información medica adicional. Otro aspecto en el que se debe ser cuidadoso son aquellos casos en que un mismo error genere varias discrepancias (p. Ej. Una fecha de nacimiento incorrecta puede generar una discrepancia al compararla con otra fecha, y también al estar fuera del rango de edad). Por este motivo, es útil agrupar la *queries* por investigador o sitio. Al igual que en el resto del manejo de datos, pueden crearse manual o automáticamente, y enviarse por fax, correo ordinario o electrónico o a través del *CRA*. Un error frecuente, sobre todo cuando se generan *queries* de manera automática, es que la explicación debe ser especialmente clara, evitando usar términos técnicos relativos a la base de datos, como nombres de campo o de tablas, e intentando realizar la pregunta desde una perspectiva clínica.

Para resolver una *query*, algunas empresas requieren que el investigador escriba la respuesta en el mismo formulario enviado, otras requieren que el investigador vuelva a enviar el *CRF*, pero corregido. Ambas opciones son correctas, pero el método debe estar especificado previamente.

Para un buen manejo de los datos, es necesario llevar un control de las *queries* enviadas, de modo que en todo momento se conozca su status. Es recomendable almacenar esta información también en el sistema de discrepancias electrónico:

- La fecha y hora de envío de la *query*.
- Un identificador (ID) que permita su seguimiento.
- La fecha y hora de resolución.
- La resolución final (puede ser que la discrepancia se resuelva y se obtenga un valor válido, que se resuelva por que se confirme que el valor es correcto, por lo que no se realice ningún cambio, o que el valor realmente sea erróneo pero no se pueda obtener un nuevo valor).

Cuando una *query* ha sido respondida por el investigador, debe actualizarse tanto la *query* en el sistema de manejo de discrepancias, como el valor erróneo en la base de datos, si es necesario. Una vez resuelta, se debe volver a ejecutar el programa de validación, ya que es posible que al corregir un valor incorrecto se genere una nueva discrepancia diferente de la anterior. Por último, el sistema debe controlar que una vez resuelta una discrepancia no vuelva a surgir, y evitar discrepancias duplicadas. Hay que tener mucho cuidado cuando la generación de discrepancias se realice de forma manual.

### **Codificación de los términos comunicados**

Algunos datos del CRF que se recogen como texto libre deben agruparse para poderlos revisar y analizar posteriormente. Los acontecimientos adversos, medicaciones, diagnosis e indicaciones son un ejemplo de los datos que deben agruparse de alguna manera. Este procedimiento de clasificar o agrupar los términos comunicados por los investigadores usando una lista de posibilidades se conoce como codificación. Esta lista de posibilidades o de términos estándar se

conoce como diccionario. La parte de este proceso en la que se utilizan programas informáticos se conoce como auto codificación.

Los diccionarios usados tienen diferentes estructuras pero muchas similitudes. Normalmente hay un término (término preferido o *preferred term*) que identifica términos relacionados con el (sinónimos, variantes léxicas). Pueden tener tablas asociadas que agrupen estos *preferred term* por órganos o sistemas, para los diccionarios de acontecimientos adversos, y por indicación o por principio activo, para los diccionarios de fármacos.

Actualmente la utilización del diccionario MedDRA es obligatoria en las normativas europeas para los intercambios de información de farmacovigilancia: pero hay otros diccionarios como COSTART, WHOART, ICD-9-CM, que permiten codificar los términos médicos comunicados.

MedDRA es la terminología médica internacional diseñada bajo la protección de la ICH, se utiliza para codificar términos como enfermedades, diagnosis, signos, síntomas, indicaciones, nombres y calificaciones de resultados de pruebas (análisis de laboratorio, estudios radiológicos), procedimientos médicos y quirúrgicos e historia médica, social y familiar.

Para codificar los fármacos se utiliza el diccionario WHO-Drug para identificar y codificar nombres de fármacos, sus principios activos y su área terapéutica.

### **Cierre del estudio**

Una vez realizada en el sitio la última visita del último paciente, normalmente hay prisa por analizar los datos recogidos, realizar el informe final y obtener conclusiones, para lo cual es necesario cerrar previamente la base de datos. El principal objetivo de las empresas es minimizar el tiempo desde que finaliza el estudio y su cierre definitivo, pero para ello, es preciso realizar una serie de tareas,

generalmente especificadas en el *Data Management Plan*, algunas de las cuales son las siguientes:

- Se debe asegurar que la base de datos contiene todos los datos clínicos generados en el estudio, es decir, por una parte que el número total de pacientes en la base de datos refleja con precisión el número de pacientes enrolados en el estudio y por otra, que toda la información de los pacientes está incluida en la base de datos.
- Deben resolverse todas las discrepancias pendientes, y las generadas para los últimos pacientes, al menos las relacionadas con los valores críticos para el análisis de los datos.
- Hay que confirmar que todos los términos que lo requieran se han codificado.
- La calidad de los datos afecta a la calidad del análisis. Por esta razón, en ocasiones la revisión final consta de un control de calidad o una auditoria, aunque es mejor realizar una auditoría previa a este momento, ya sea para ahorrar tiempo o por otro motivo, de manera que en este último control se revise solo la información crítica identificada previamente.

El cierre de la base de datos es literal (en inglés se usa el verbo *lock*) y debe hacerse también físicamente. Este cierre físico puede realizarse manual o automáticamente. De manera manual el administrador de la base de datos restringe el acceso modificando los permisos, y únicamente él tiene acceso para cambiar los datos. De manera automática, la base de datos puede cerrarse incluso dato a dato, de modo que una vez toda la información de un paciente (o los datos de un paciente de un sitio) está <limpia> (es decir, revisada, codificada, etc.) pueden bloquearse solo sus registros.<sup>3</sup>

Resumiendo, los cinco puntos principales son: introducir la información del CRF en la base de datos cuanto antes, generar discrepancias y enviar *queries* a medida que se introducen los datos, identificar las páginas o visitas que falten y así poder reclamarlas, auditar la información de la base de datos respecto al CRF lo más pronto posible una vez que se tenga una cantidad de datos suficiente, y crear la documentación del estudio (DMP) al inicio y hacer un esfuerzo para mantenerlo actualizado.

## **Documentos y manuales utilizados durante la gestión de datos.**

### **Manual para el personal del área de la gestión de datos clínicos.**

El manual para el centro coordinador tendrá un contenido más técnico que el manual para los sitios participantes, y deberá ser desarrollado a manera de varios manuales separados. Incluirá detalles del proceso de control de calidad, del software que se utilice, y los procedimientos para el análisis. El centro coordinador usualmente tendrá un juego de PNOs específicos que cubran los procedimientos que se llevan a cabo en el ensayo clínico. Este manual incluirá descripciones de las prácticas de seguridad, confidencialidad, y el cumplimiento de las GCPs. Otros procedimientos deberán ser específicos del ensayo, pero el conjunto completo de PNOs que gobiernan un ensayo clínico normalmente incluye:

- Procedimientos de control de calidad: El centro coordinador deberá desarrollar la descripción a profundidad de los procedimientos que se seguirán cuando se realice la revisión de los datos que provengan de los sitios. Esto incluirá información acerca de los checks que se llevarán a cabo, procedimientos a seguir cuando se generen *queries*, y convenciones para cuando los datos deben ser devueltos sin procesar (ej. Valores faltantes para campos clave o información equivocada de el número de paciente '*patient ID*' en una forma). También se tendrán descripciones del proceso y orden para revisar, las reglas para la evaluación de la elegibilidad

de los sujetos, cumplimiento con el protocolo, y resultados. También será necesaria una explicación del significado de varios datos esperados y como deben ser codificados. Muchos de estos procedimientos se harán manualmente, y varios se realizarán de manera automática. Si los checks son automáticos, existirán reglas para procesar la lista de errores que sea generada por estos checks. Esta parte de la documentación necesita estar extremadamente detallada y probablemente será actualizada frecuentemente al inicio del ensayo.

- Convenciones de codificación: parte de la documentación del control de calidad deberá incluir instrucciones de las convenciones de codificación para aspectos como son valores desconocidos, pruebas no realizadas, y datos faltantes. Por ejemplo, habrá varias fechas en las que la fecha exacta debe registrarse completa, y habrá muchas otras fechas donde, si el día (o incluso el mes) es desconocido, es aceptable y tal vez automáticamente se registre 15 para el día y 6 para el mes faltante. Es importante documentar estas convenciones al inicio del ensayo para que todos los datos sean procesados de la misma manera.
- Procedimientos para la actualización de datos: esta sección contendrá instrucciones de como modificar los datos dentro de la base de datos. Esto incluirá documentación de como correr los programas, quien tiene el derecho de correr los programas, y como checar las transacciones para asegurar que sean correctamente aplicadas.
- Procedimientos del ensayo: también habrá información de otras actividades asociadas al ensayo como es la generación de queries para datos faltantes y la resolución de discrepancias.
- Procedimientos normalizados de operación (PNOs) que detallan el proceso para manipular los datos, para asegurar su veracidad, fiabilidad, seguridad

y privacidad. Estos procedimientos serán descritos en guías específicas como son: guía de entrada de datos (*data entry guidelines*), guía de codificación de datos (*data-coding guidelines*), guía para el manejo de datos (*data handling guidelines*), guía de transferencia y diseño de los formatos de reporte de caso (*transfer guidelines and case report form design guidelines*).

### **Manual para los sitios participantes**

Es importante mantener la consistencia en los procesos a lo largo de todo el ensayo, especialmente durante los ensayos en que existan varios miembros del personal del sitio que sean cambiados. Los manuales en que se documenten las políticas y procedimientos para el ensayo necesitan ser desarrollados y circulados a los participantes. Los manuales describen PNOs para el ensayo lo cual es un requerimiento por parte de la ICH GCP. Las primeras versiones de los manuales deben ser preparadas antes de la activación del ensayo, y deberán ser revisados regularmente y adaptados como sea necesario durante el curso del ensayo. A continuación se describen varios documentos que deben ser proporcionados y seguidos por parte de los sitios participantes.

Este manual debe proveer información en todos los aspectos del ensayo y permitir a los participantes utilizarlo como un documento de referencia que los ayudará a llevar a cabo todas sus responsabilidades durante el ensayo y que servirá como un manual de entrenamiento para el personal nuevo. Las siguientes secciones serán normalmente incluidas en dicho manual (o manuales):

- Introducción: esta sección proveerá algunos antecedentes del ensayo. Como el racional científico para el ensayo está incluido en el protocolo, este manual deberá contener información administrativa en lugar de información científica.

- Lista de participantes: es una sección que deberá contener los nombres, direcciones de correo, teléfono, fax, y, si es relevante, las direcciones electrónicas de todos los participantes, incluyendo al patrocinador, el centro coordinador, los centros de referencia, y cualquier persona asociada al ensayo clínico. Usualmente en cada sitio se tiene un investigador principal el cual es responsable primeramente del ensayo en esa locación. Los nombres de los contactos en la organización del patrocinador y cualquier centro de referencia deben ser incluidos también, ya que esto simplificará la comunicación durante el ensayo. Si existe un monitor específico para el sitio, también deberá incluirse.
- Formularios de recogida de datos: todas las formas requeridas para un estudio deben incluirse en el manual junto con descripciones detalladas de cómo deben ser completadas.
- Instrucciones para el sometimiento de datos: Esta sección deberá explicar cómo y cuándo someter todos los datos requeridos.
- *Captura de datos*: si la entrada de datos se hace en los sitios, deberá haber documentación detallada de la instalación, mantenimiento, y uso del software. Esto será normalmente establecido en un manual por separado ya que se incluye una cantidad substancial de información.
- Información acerca del proceso para contestar los *queries*: El manual debe contener información de cómo los *queries* serán enviados por el centro coordinador y cómo y cuando los sitios deberán contestar. Ejemplos del formato de los *queries* y de cómo deberán ser incluidos junto con una explicación de su contenido.
- Notificación de eventos adversos: debe haber definiciones del tipo de eventos que se consideran serios y requieren ser reportados rápidamente. Las instrucciones para reportar deben ser incluidas, junto con cualquier

forma que requiera ser completada y las instrucciones de como completarlas. Con frecuencia estos reportes deben ser enviados a varios lugares incluyendo el centro coordinador, el patrocinador, y a el comité de ética local. Los números de teléfono y fax y direcciones electrónicas deberán ser incluidas.

- Preparación para la auditoría/ visita de supervisión: debe haber información acerca de los procedimientos para la verificación de datos de los documentos fuente, junto con instrucciones de como la institución debe prepararse para dicha visita. Esto incluirá detalles de que materiales necesitan estar disponibles. Si se envía un reporte al sitio después de una visita de monitoreo o auditoria, debe haber información en cuanto a si se requiere una respuesta y de cómo someter cualquier dato revisado.
- Mantenimiento de archivos: debe haber detalles acerca de que registros necesitan ser mantenidos y de que periodo de tiempo se deben los documentos después de que se cierre el ensayo.
- Buenas prácticas clínicas: Los sitios deberán tener procedimientos internos para cumplir con las guías de buenas prácticas clínicas. Sin embargo, es recomendable que exista un manual específico del ensayo que incluya las políticas para la corrección de las *CRFs*, prohibición del uso de correctores líquidos, y la importancia de registrar información verídica y los detalles para contactar a la persona indicada para discutir cualquier preocupación acerca del cumplimiento de las GCPs.<sup>6</sup>

## **Discusión**

La realización de ensayos clínicos constituye un requisito esencial para el desarrollo de nuevas y mejoradas herramientas terapéuticas en la medicina. Por esta razón, es sumamente importante que el diseño de dichos ensayos les permita satisfacer rigurosos estándares científicos y éticos, y también que estos ensayos

sean meticulosamente realizados, registrados, concluidos e informados conforme a los criterios preestablecidos y detallados en el protocolo de los mismos.

Con el fin de establecer un estándar general para la realización de los ensayos clínicos y así asegurar la calidad de estos ensayos, varias autoridades han definido pautas para “la buena práctica en los ensayos clínicos” las cuales tienen la intención de proporcionar un estándar unificado para la comunidad Europea, Japón y los Estados para facilitar una aceptación mutua de los datos clínicos por parte de las autoridades regulatorias en estas jurisdicciones.

Por consiguiente el proceso de gestión de datos clínicos se ve directamente afectado por tales aspectos y es indispensable que se conozcan y cumplan todos los criterios, pautas y requisitos establecidos por las autoridades regulatorias durante toda la duración del ensayo clínico.

La conducta y la competencia del investigador, del personal del área de *Data Management* y del monitor son sumamente importantes para la confiabilidad de los resultados del estudio, es por esto, que el hecho de que cada uno de ellos y de las personas involucradas en alguna actividad del proceso de gestión de datos conozca cuales son las actividades y responsabilidades de cada quien es de gran relevancia ya que de esta manera la conducción del ensayo se llevará a cabo con la idea de que se trata de un objetivo en común y de que las tareas que realiza cada persona puede influir positiva o negativamente en el trabajo de los demás. Además de que tener conocimiento de las actividades que realiza cada miembro del equipo, permitirá que haya una mejor comunicación y solución a los problemas que se presenten durante el ensayo y por consecuencia la calidad de este será mejor.

Cuando se planea un ensayo clínico es primordial que se identifiquen cuales son las fuentes de error para que antes de iniciar la realización del ensayo se hayan

tomado las medidas necesarias para evitar o disminuir la incidencia de dichos errores, entre las acciones que se pueden llevar a cabo se encuentran: el desarrollo y diseño de la base de datos y de las CRF's, la estandarización de los instrumentos de recolección. Tomar en cuenta estos tres puntos ayudará a que se minimice la ocurrencia de errores pero como se sabe, durante la conducción de un ensayo clínico inevitablemente ocurrirán errores por lo que el procesamiento y elección de la manera en que capturarán los datos es de suma importancia, como se puede observar en las Tablas 1 y 2, en el proceso de captura de datos en CRF's de papel es necesario que se haga una transcripción de los datos desde la CRF hacia la base de datos lo cual no sólo dará pauta a que se introduzcan errores sino que también necesitará de un mayor tiempo y por lo tanto tendrá un impacto directo en los gastos durante el ensayo, por el contrario, como se ha expuesto anteriormente la captura electrónica de datos contribuye a mejorar la calidad de la investigación clínica; principalmente aportando una mejor calidad en la recolección de los datos, pero también proporcionando recursos para controlar la ejecución de los ensayos clínicos y facilitando las tareas de seguimiento.

Sin embargo, es necesario considerar el tipo de estudio ya que en algunas ocasiones y sobre todo para estudios pequeños, convendrá que la captura de datos se lleve a cabo en CRF's de papel.

Durante la conducción de un ensayo clínico es recomendable que se tomen en cuenta y que se implementen todos los aspectos que estipulan las buenas prácticas de gestión de datos, ya que todos los procedimientos que establece permitirán asegurar la validez, calidad e integridad de los datos clínicos lo cual es el objetivo del proceso de la gestión de datos.

El desarrollar un plan de gestión de datos (DMP) es un factor clave para el éxito del proceso CDM ya que en este plan se especificará como se realizarán las actividades para el diseño y desarrollo de las formas de colección de datos, la forma en que se introducirán y registrarán los datos, como se analizarán, se

describirán los controles para proteger la información confidencial, minimizar su revelación y la manera en que se almacenarán los datos. Todo lo anterior contribuirá al cumplimiento de los requisitos establecidos por las agencias regulatorias y de igual manera ayudará a que la integridad, validez y veracidad de los datos no sea cuestionable y consecuentemente se obtengan conclusiones confiables del análisis de la base de datos.

El objetivo principal de la revisión de los datos clínicos es obtener una base de datos de calidad la cual posteriormente será utilizada para analizar los datos, sacar conclusiones y tomar decisiones científicas respecto a la terapia o fármaco, por lo que, es importante entender cómo se detectan las discrepancias y su proceso de resolución por medio de la creación y envío de *queries* al sitio o lugares correspondientes (laboratorios) para que se obtenga su correcta solución que puede ser desde una confirmación del dato hasta una corrección. Existen diferentes procesos para identificar las discrepancias como son las revisiones manuales, procedimientos de validación automática en una misma CRF o a través de dos o más CRFs. El correcto entendimiento de estos procesos ayudará a que se disminuyan las discrepancias en la base de datos, por lo que es importante que tanto el Investigador, el monitor como las personas del área de Data Management se basen en los distintos documentos y guías específicas como son: guía de entrada de datos, *guía de codificación de datos*, guía para el manejo de datos, *guía de transferencia y diseño de los formatos de reporte de caso* y también que hagan uso de los diccionarios médicos para actividades reguladoras como son *MedDRA* y *WHODrug*, los cuales contribuirán a que se resuelvan las discrepancias de forma adecuada y en menor tiempo.

Por último, proveer al personal de Data Management y al personal del sitio con manuales que ayuden a mantener consistencia en los procesos también contribuirá a que se cumpla con las GCPs y aunado a esto el constante

entrenamiento a las personas involucradas permitirá corregir y evitar que se cometan errores.

## **Conclusión**

Durante el proceso de investigación clínica cada vez se dedican más recursos al desarrollo de nuevos medicamentos y las autoridades sanitarias exigen una alta calidad a la investigación desarrollada, por lo que un proceso adecuado de gestión de calidad de datos es indispensable para cumplir con los requisitos regulatorios que darán pauta a la aceptación de las conclusiones obtenidas de la base de datos utilizada en el ensayo clínico y las cuales serán de gran importancia para la aceptación ya sea del nuevo fármaco o nueva modalidad terapéutica de un medicamento ya existente. Por lo que es importante disponer de profesionales preparados y que tengan conocimiento de la importancia de llevar a cabo la investigación de una forma ética y científica adecuada.

Las acciones y estrategias que se implementen como son el proporcionar un constante entrenamiento, definir las responsabilidades de cada miembro del equipo, mejorar la comunicación entre las personas involucradas en el proceso de CDM, el tener PNO's que establezcan la manera de realizar las actividades durante la conducción del ensayo clínico basándose en las GCPs, la elección de un sistema y herramientas de colección de datos que permitan llevar a cabo una gestión de datos clínicos adecuada y en un menor tiempo, tendrán un impacto directo en la calidad del ensayo clínico.

Quién gestione ensayos clínicos debe conocer estas directrices, ya que el éxito del estudio, el futuro del proyecto dependerán del cumplimiento de la regulación. Es necesario asegurarse de que cada persona involucrada en la conducción del ensayo conozca dichos aspectos y que se cuente con un plan de gestión de datos para llevar a cabo las actividades en tiempo y con los recursos disponibles cumpliendo siempre con los estándares de calidad.

## Bibliografía

- Shayne Cox Gad. *Clinical Trials Handbook*. (Wiley). Pág. 185-220.
- Shein-Chung Chow, Jen Pei. *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and methodologies*. (Wiley). Pág. 629-642
- Hernandez, Moreno, Zaragoza, Porras. *Tratado de Medicina Farmacéutica*. (Editorial medica panamericana). Pág. 410-435.
- Richard K. Rondel, Sheila A. Varley, Colin F. Webb. *Clinical Data Management*. (Wiley). Pág. 123-134
- Salah M. Abdel-Aleem. *Design, Execution, and management of Medical device*. (Wiley). Pág. 221.
- Eleanor McFadden. *Management of data in clinical trials*. (Wiley). Pág. 151-174
- Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady, Thomas B. Newman. *Designing Clinical Research*. (Lippincott Williams & Wilkins), Pág. 262-266.
- Adriana Pérez, Carlos Andrés Cáceres R. “*El sistema de manejo de datos en los estudios de investigación: métodos y guías*”. (Reimpreso de: Rev. Colomb. Neumol. 2008). Pág 189-190.
- Ignasi Velázquez, Xavier Navarro y Albert Cobos. “*Captura electrónica de datos. Impacto en la calidad de la investigación clínica*”. Departamento Científico-Clínico. Medtronic Ibérica. Barcelona. España. Pág. 12
- William V. Giannobile, Brian A. Burt, Robert J. Genco. *Clinical Research in Oral health*. (Wiley-Blackwell, 2010). Pág. 103-105
- <http://www.fda.gov/>

## **Abreviaciones**

CDM Clinical Data Management por sus siglas en inglés o Gestión de datos clínicos.

CRF Case Report Form por sus siglas en inglés o Formato de reporte de caso

eCRF Formato de reporte de caso electrónico.

PNO Procedimiento Normalizado de Operación

GCP Good Clinical Practices por sus siglas en inglés o Buenas Prácticas Clínicas.

FDA Food and Drug administration por sus siglas en inglés.

IRB *Institutional Review Boards* por sus siglas en inglés.

ICH *International Conference on Harmonisation* por sus siglas en inglés

CRO *Contract Research Organization* por sus siglas en inglés

CFR *Code of Federal Regulations* por sus siglas en inglés o *Código Federal de Regulaciones*.

SAE *Serious Adverse Event* por sus siglas en inglés o *Evento Adverso Serio*

DMP Data Management Plan por sus siglas en inglés o Plan de gestión de datos

EDC Electronic Data Capture por sus siglas en inglés o Captura electrónica de datos.

GCMP *Good Clinical Management Practice* por sus siglas en inglés o Buenas prácticas de gestión de datos.

DMSP Data management study plan por sus siglas en inglés o Plan de gestión de datos del estudio.

## GLOSARIO

**Autoridades Regulatorias:** Cuerpos que tienen el poder de regular; autoridades que revisan la información clínica sometida y aquellos que conducen inspecciones.

**CRF:** Formato de Reporte de Caso; documento impreso o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida por un protocolo para ser reportada al patrocinador acerca de cada sujeto de investigación. Documento esencial de trabajo tanto para el monitor como para el DM.

**CRO:** Organización de Investigación Clínica; persona u organización (comercial, académica u otra) contratada por el patrocinador para llevar a cabo una o más funciones y responsabilidades del patrocinador relacionadas con un estudio clínico.

**Estudio clínico:** Cualquier investigación en sujetos humanos que tiene la intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o farmacodinámicos de un producto(s) de investigación, y/o identificar cualquier reacción adversa a un producto de investigación, y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto(s) de investigación, con el objetivo de determinar su seguridad y/o eficacia.

**ICH/GCP:** Buenas Prácticas Clínicas en Investigación por sus siglas en inglés; directrices que protegen y proveen la garantía, los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos que participan en investigación clínica. Estándar para el diseño, conducción, desempeño, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de los estudios clínicos que provee la garantía que los datos y resultados reportados son fidedignos y precisos, y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos de investigación sean protegidos.

**Investigador Clínico/Investigador Principal:** Persona responsable de conducir un estudio clínico en un sitio de investigación. Si un estudio es conducido por un equipo de individuos en un sitio de investigación, el investigador principal es el responsable por liderar al equipo. Se define así a la persona responsable de la conducción de un estudio clínico que cuenta con experiencia en Investigación y debe ser experto en el ramo.

**Monitor Clínico:** Personal de un equipo clínico designado para supervisar el progreso de un estudio clínico, y el aseguramiento de que éste se conduce, registra y reporta de acuerdo con el protocolo, PNOs, ICH/GCP y los requerimientos regulatorios aplicables.

**Paciente:** Individuo que padece una enfermedad o condición que participa en un estudio clínico, ya sea como control o como receptor del producto de investigación.

**Sujeto de Investigación:** Individuo sano, que puede o no ser paciente, que participa en un estudio clínico, ya sea como control o como receptor del producto de investigación.

**Patrocinador:** Individuo, compañía, institución u organización que toma la responsabilidad de iniciar, administrar, y/o financiar un estudio clínico. Un investigador puede ser un patrocinador, cuando éste inicia y conduce, solo o con otros investigadores, un estudio clínico y sus responsabilidades incluyen ambas, las de patrocinador y las de investigador.

**Procedimiento Normalizado de Operación:** Instrucciones detalladas y escritas para alcanzar la uniformidad en el desempeño de una función en particular.

**Producto de Investigación:** Una forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que es evaluado o usado como referencia en un estudio clínico,

incluyendo un producto con autorización para comercialización que se usa en una forma diferente a la forma aprobada, o cuando es usada una indicación no aprobada, o cuando se usa para obtener mayor información acerca del uso aprobado. Un producto de investigación también puede ser dispositivos médicos, tratamientos, productos biomédicos, etc.

**Protocolo de Investigación:** Documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas, y organización del estudio. El protocolo regularmente provee los antecedentes y la justificación del estudio.

**Sitio de Investigación:** Localidad donde se llevan a cabo las actividades relacionadas a un estudio clínico. Es definido como la unidad funcional de la institución de Investigación, en donde se llevará a cabo la conducción de un ensayo clínico y que cumple con los requisitos regulatorios mínimos establecidos.

**Sub-investigador:** Individuo miembro de un equipo de estudio clínico designado y supervisado por el investigador de un sitio de investigación para realizar procedimientos relacionados el estudio clínico y/o realizar decisiones importantes relacionadas al estudio.

**Data manager:** núcleo o persona central que coordina varias actividades para un proyecto específico asegurando que los objetivos del proyecto se cumplan. Se encarga de desarrollar las *CRFs* específicas del protocolo, definir los *edit checks* programados para las *CRFs* electrónicas, identificar los campos críticos para la seguridad de los datos, y coordinar la aprobación final de los *CRFs*. Los data managers también desarrollan la guía para la entrada de datos y dentro de otras responsabilidades dependiendo del ambiente de trabajo.

**Discrepancia:** Es cualquier inconsistencia en los datos que requiera una investigación, es decir, que no pueda corregirse de manera automática, como las correcciones evidentes.

**Query:** En caso de las discrepancias deban ser resueltas por el investigador, suele hablarse de *queries*. Un query es una discrepancia o pregunta que es enviada al investigador para su resolución.

**Captura electrónica de datos EDC:** Es el proceso para la colección de datos dentro de una forma electrónica persistente: esto incluye la entrada de datos y adquisición de datos automática o directa.

**Audit trail- (Registro de Auditoría):** Es un registro que muestra los detalles acerca de que persona ha acceso al sistema, las operaciones que realizo y el tiempo en que las llevo a cabo. Los audit trails son críticos para mantener la seguridad y dar seguimiento a la causa(s) de que se pierda información (datos).

**Edit checks:** Es una instrucción de programa que prueba la validez de la introducción de datos dentro de un sistema. Se define como un proceso auditable, por lo general automatizado, de evaluar el contenido de un campo de datos en contra de lo esperado en cuanto a la lógica, formato, rango u otras propiedades, con la intención de reducir que los datos sean erróneos.