

BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ENSAYOS CLÍNICOS

I. EXÁMENES DE LABORATORIO

Se debe preparar un Protocolo o Plan de Investigación Clínica que establezca la justificación de la investigación, sus objetivos, el diseño del ensayo clínico y análisis propuesto, la metodología, monitorización, ejecución y el registro de datos de la investigación en sus etapas pre-analítica, analítica y post-analítica, según los requerimientos regulatorios.

En este protocolo se debe incluir la descripción de todos los exámenes de laboratorio y procedimientos relacionados con el ensayo clínico que se realizarán a los sujetos, tanto antes como durante todo el proceso de la investigación. Se debe indicar los períodos de seguimiento en que se realizarán cada uno de estos exámenes y establecer un formulario estándar para la solicitud de análisis que debe acompañar a cada muestra que se envía al laboratorio para los diferentes análisis.

Los exámenes de laboratorio más comúnmente realizados en los estudios de investigación clínica Fase III deben incluir la evaluación de los siguientes parámetros:

Perfil Hematológico: Recuento de Eritrocitos; Hematocrito; Hemoglobina; Índices hematimétricos; Recuento de Leucocitos; Recuento Diferencial de Leucocitos; Recuento de Plaquetas; Velocidad de Sedimentación y las características al frotis.

Perfil Bioquímico: Glucosa; Nitrógeno Ureico; Urea; Colesterol Total; Ácido Úrico; Proteínas Totales; Albúmina; Globulinas; Bilirrubina total; Transaminasa oxaloacética (SGOT), Transaminasa pirúvica (SGPT), Gamaglutamil transferasa (GGT), Lactatodehidrogenasa (LDH), Fosfatasas alcalinas (FA), Calcio total, Fósforo.

Función Renal: Examen de orina completo; Creatinina en sangre y orina.

Análisis Serológicos: Prueba de Hepatitis B (antígeno de superficie); Prueba de Hepatitis C (anticuerpo antiviral C); HIV (si el estudio lo requiere)

Se deberán realizar exámenes opcionales para confirmar un resultado anormal observado en las pruebas de rutina o para evaluar posibles efectos adversos. Estos exámenes incluyen:

Perfil Lipídico: Triglicéridos; Colesterol Total; Colesterol HDL; Colesterol LDL; Colesterol VLDL; Índice de Colesterol Total/HDL.

Perfil Hepático: Transaminasas SGOT y SGPT; GGT; Fosfatasas Alcalinas; LDH; Albúmina; Protrombina; Bilirrubina (directa e indirecta).

Test de Embarazo: Se debe asegurar que las voluntarias mujeres no están embarazadas o que no sea probable que se embaracen hasta después del estudio.

Otros exámenes específicos: Cultivos de Orina y Sangre; Exámenes de otros fluidos corporales; Niveles de Anticuerpos; Biomarcadores Específicos.

II. ETAPA PRE-ANALÍTICA

A) Características de la Muestra

Las características de la muestra deben ser registradas en un Formulario de Registro Clínico Individual y debe incluir los siguientes aspectos: Nombre del

investigador principal; Nombre del laboratorio; Fecha; Edad, sexo, peso, altura y etnia (si corresponde); Hábitos particulares; Criterios específicos de inclusión; Enfermedades y tratamientos concomitantes al inicio del estudio clínico; Uso de otros medicamentos; Esquema terapéutico; Información sobre el cumplimiento del tratamiento; Cualquier otra información relevante para el estudio clínico.

Se recomienda que en este formulario de Registro Clínico del Paciente se incorporen todos los resultados de los exámenes clínicos realizados al inicio y durante todo el estudio clínico.

B) Métodos de Toma de Muestras

El laboratorio debe establecer procedimientos documentados para la correcta toma, identificación y manipulación de muestras con el objeto de asegurar la trazabilidad, confidencialidad y reconstrucción de la cadena de custodia para una posible evaluación retrospectiva de la muestra, si es requerida.

El laboratorio debe disponer de instructivos con las actividades previas a la toma de muestras que incluyen la preparación del paciente, tipo y cantidad de muestra, descripciones del recipiente de la muestra, rotulado, almacenamiento previo al envío al laboratorio y disposición segura de los materiales.

Se deben considerar las precauciones estándares recomendadas por el Ministerio de Salud para la extracción de fluidos corporales y el control de infecciones en la atención de salud.

Es importante evitar la coagulación y la hemólisis en la toma de muestras de sangre, ya que pueden alterar los exámenes clínicos posteriores.

Se recomienda tomar 2 muestras de sangre y/u orina al paciente, una para el análisis inmediato y la segunda para el respaldo de las muestras que pueden ser requeridas para estudios confirmatorios de análisis farmacocinético, metabólico u otro tipo de examen confirmatorio.

En el caso de toma de muestras de otros fluidos corporales, se sugiere considerar las recomendaciones propuestas por la ABN (*Australasian Biospecimen Network*).

C) Traslado de Muestras

El sistema logístico de traslado de muestras debe realizarse de acuerdo con un procedimiento que considere los requisitos de embalaje, el registro de las condiciones de transporte (temperatura, humedad y tiempo) y la correcta identificación de las muestras. Se recomienda que este proceso sea sometido a un procedimiento de control de calidad para verificar la conformidad de los requerimientos.

Para el traslado de muestras dentro de la misma institución se debe utilizar un recipiente hermético debidamente identificado y mantener su posición vertical para evitar pérdidas de muestras.

Para el traslado de muestras de una institución a otra se debe utilizar el sistema de triple embalaje. Los documentos adjuntos a las muestras deben ser introducidos en sobres plásticos, puestos entre el embalaje secundario y terciario según se especifica en las regulaciones nacionales vigentes.

El laboratorio debe establecer un sistema documentado para identificar en forma inequívoca las muestras que serán analizadas y registrar su identificación en el estudio, el origen, la fecha de llegada y las condiciones en que llegó la muestra al laboratorio de análisis.

D) Almacenamiento de Muestras

El laboratorio debe tener instalaciones y equipos adecuados para el almacenamiento seguro de muestras biológicas. Debe tener registros de control de la temperatura de los refrigeradores durante todo el periodo de almacenamiento de las muestras. Se recomienda que este equipo sea de uso exclusivo para el almacenamiento de las muestras del estudio clínico y con acceso restringido.

Las muestras se deben almacenar en condiciones que aseguren su identidad, estabilidad, integridad y trazabilidad durante todo su período de almacenamiento. Algunas recomendaciones para el tiempo y temperatura de almacenamiento a largo plazo de muestras frescas son indicadas por las organizaciones ISBER (*International Society for Biological and Environmental Repositories*), ABN (*Australasian Biospecimen Network*) y la OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*).

El laboratorio debe establecer procedimientos que consideren las acciones a seguir para el manejo, almacenamiento o eliminación de las muestras biológicas en caso de contingencia (por ejemplo, fallas eléctricas, servicios de limpieza).

Las muestras almacenadas no pueden ser utilizadas en otros estudios, a menos que ello esté estipulado en el consentimiento informado del paciente.

III RECURSOS HUMANOS

A) Personal

Se debe establecer y describir la organización técnico-científica y estructura administrativa del estudio clínico mediante un organigrama.

El laboratorio debe establecer un procedimiento documentado para la gestión de personal y mantener registros de todo el personal para evidenciar el cumplimiento con los requisitos de educación, capacitación, conocimiento técnico y experiencia necesaria para sus funciones asignadas. Estos registros incluyen

curriculum vitae, descripción de cargo, registro de capacitaciones, acuerdo de confidencialidad y su rol en el estudio clínico.

Se debe asegurar las competencias de todas las personas que participan en el estudio y operan equipos específicos, instrumentos, sistemas computarizados u otros dispositivos y que realizan ensayos y/o calibraciones, validaciones o verificaciones.

Se debe asegurar que el personal ha comprendido claramente sus funciones y dónde las realizarán durante el ensayo clínico. Todo el personal que participa en las diferentes actividades del ensayo clínico debe estar familiarizado con las buenas prácticas de laboratorio y clínicas.

El personal que se incorpore durante el transcurso del ensayo clínico debe recibir una inducción general del proyecto, de las actividades que va a desempeñar y del sistema de gestión de calidad.

B) Capacitación

Se debe establecer un plan de capacitaciones para asegurar que todo el personal que participará en el ensayo clínico recibirá una capacitación adecuada y en forma continua. Todas las capacitaciones (internas o externas) deben quedar registradas, como evidencia objetiva del cumplimiento de este requisito.

El laboratorio debe proporcionar capacitación a todo el personal en: buenas prácticas de laboratorio y clínicas, sistema de gestión de calidad, procesos y procedimientos de trabajo asignados, bioseguridad, ética, confidencialidad de la información, los objetivos y protocolo del ensayo clínico, operaciones específicas con sistemas o programas computarizados (ISO 14155:2012; ISO 15189:2013).

C) Asignación de funciones

El Investigador Principal (IP) del ensayo clínico es responsable de definir, establecer y asignar las tareas y funciones a su equipo, las cuales deben quedar previamente establecidas en un documento. En el caso de delegación de funciones, se debe describir claramente su alcance en el documento de asignación de funciones.

El IP es responsable de asegurar los recursos humanos, debidamente calificados, los recursos materiales, el equipamiento y las instalaciones necesarias para el correcto desarrollo del ensayo clínico, de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio y clínicas.

El IP es responsable de designar co-investigadores y coordinadores para asumir la responsabilidad de la conducción del estudio; personal médico calificado para dar asesoría en los problemas médicos relacionados con el estudio; los monitores necesarios para monitorizar el estudio adecuadamente y a el(los) consultor(es) externo(s) si se requiere.

El IP es responsable del cumplimiento del Protocolo o Plan de Ensayo Clínico y de la supervisión de cualquier individuo o a quién él asigne las tareas del ensayo.

Los coinvestigadores y el personal técnico son responsables por la calidad de los datos primarios del estudio (originales) y de registrar de forma inmediata y segura estos datos en cumplimiento con los principios de las buenas prácticas de laboratorio.

La descripción de las diferentes funciones del IP y del personal científico-técnico que participa en el ensayo clínico se explicita en diferentes normativas nacionales e internacionales.

IV REGISTROS

Se deberá establecer un procedimiento para la creación, identificación, colección, trazabilidad, recuperación, almacenamiento, mantenimiento, control de cambios, eliminación y control de documentos administrativos y técnico/científicos tanto físicos como electrónicos.

Se deberán elaborar procedimientos de operación estándar o procedimientos normalizados de trabajo y sus respectivos registros, en los casos que corresponda, como evidencia objetiva trazable y auditable del cumplimiento de los requisitos normativos. Se debe proteger la confidencialidad de todos los documentos y registros que incluyen la identidad de los voluntarios del estudio de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las regulaciones nacionales.

Todos los registros de gestión de calidad y técnico-científicos deben ser veraces, exactos, oportunos, legibles, de fácil recuperación y permanecer almacenados en un lugar de acceso restringido. Cualquier cambio o corrección de un registro o documento (físico o electrónico) deberá ser indicado en dicho documento.

Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, gestionada y almacenada para permitir su correcta y precisa interpretación, verificación y presentación en informes. Cualquier discrepancia entre los datos reportados y los registros originales deberá ser explicada por escrito; esto se aplica a todos los registros, tanto físicos como electrónicos.

Los documentos y registros del ensayo clínico, incluyendo las fases preanalítica, analítica y postanalítica, deberán conservarse por al menos 2 años una vez finalizado el estudio, o por más tiempo si así lo estipulan los requisitos regulatorios nacionales o por un acuerdo con el patrocinador del estudio.

El laboratorio deberá establecer un procedimiento para asegurar que los registros electrónicos son almacenados en forma segura, con control de accesos y privilegios otorgados a cada usuario. Se recomienda mantener un respaldo de la información en una copia de seguridad.

ETAPA ANALÍTICA

V INFRAESTRUCTURA

El ensayo clínico se debe realizar en un centro de investigación previamente seleccionado y se debe verificar y documentar su calificación o acreditación por las autoridades pertinentes o bien por el Comité de Monitorización designado por el patrocinador del estudio, según la ISO14155:2012.

Las instalaciones deben proporcionar todas las condiciones requeridas para el correcto desempeño de las diferentes actividades del ensayo clínico, minimizando cualquier alteración que podría afectar la calidad de la investigación. Se recomienda un acceso controlado a las instalaciones considerando la seguridad, confidencialidad y calidad de los análisis y resultados de laboratorio.

Se debe asegurar que las condiciones ambientales (iluminación, fuentes de energía, temperatura) sean revisadas, controladas y documentadas para evitar su efecto en la calidad de las mediciones.

Se recomienda disponer de áreas designadas para cada tipo de trabajo y un adecuado grado de separación entre las diferentes actividades del laboratorio para asegurar la calidad de los resultados. Algunas de las áreas que deberían estar separadas son: 1) Área de lavado de material y eliminación de desechos biológicos y químicos; 2) Área de almacenamiento de muestras y reactivos; 3) Área de almacenamiento de archivos con información de pacientes, resultados e informes.

Se deben establecer procedimientos de limpieza de las dependencias, almacenamiento y eliminación segura de los distintos tipos de residuos (químicos y biológicos). Se debe disponer de registros de estas actividades y de una supervisión de su cumplimiento.

Las instalaciones deben cumplir los requisitos de bioseguridad que garanticen la protección del personal de acuerdo con el reglamento de bioseguridad de la institución y las normativas nacionales.

VI MÉTODOS

La selección de los métodos que se utilizarán en el estudio debe basarse, principalmente, en criterios analíticos (método validado para su uso previsto en clínica) y criterios de aplicabilidad (disponibilidad de equipos, tiempo y costos).

Los métodos para medir los parámetros clínicos más usados son aquellos especificados como dispositivo médico para el diagnóstico *in vitro*, o aquellos métodos publicados en la literatura científica especializada y autorizada, o en normas y directrices de consenso internacional o regulaciones nacionales. También se pueden usar métodos desarrollados o diseñados por el propio laboratorio, los cuales deberán estar previamente validados.

Los métodos seleccionados pueden ser manuales, automatizados o semiautomatizados, y deben ser reproducibles, específicos, sensibles y validados de acuerdo con las normativas internacionales. Algunas de las técnicas más utilizadas

para la determinación de parámetros clínicos son la quimioluminiscencia, ensayos inmunoenzimáticos, espectrofotométricos, fluorescentes y físico-químicos.

Los métodos o ensayos analíticos validados por el fabricante y que se usan sin modificaciones deberán ser verificados por el laboratorio antes de iniciar el estudio. El proceso de verificación de desempeño del producto debe ser documentado.

El laboratorio deberá validar los métodos analíticos que no estén estandarizados, o que han sido desarrollados por el propio laboratorio, los métodos validados que han sido modificados y los métodos que se utilicen fuera del ámbito de uso previsto. La validación debe realizarse de acuerdo con las regulaciones nacionales e internacionales y debe incluir la sensibilidad, especificidad, precisión, exactitud, reproducibilidad, efecto de sustancias interferentes, límite de detección, límite de cuantificación y medida de incertidumbre.

El laboratorio deberá determinar la medida de incertidumbre de la medición para cada método de la etapa analítica y se utilizará para informar los valores medidos en las muestras de pacientes.

Se deben preparar documentos con los procedimientos de operación estándar para cada método analítico, los que deberán ser revisados y aprobados previamente. Esta revisión debe ser documentada como evidencia objetiva e informada al equipo de trabajo.

Los documentos de cada método analítico deben describir: fundamento del método; características técnicas de los equipos, reactivos y materiales; condiciones de la muestra; descripción de todos los pasos del procedimiento analítico; procedimiento de calibración y método de cálculo de resultados; intervalo analítico y los intervalos de referencia biológica.

Los reactivos, calibradores y estándares no deben exceder la fecha de expiración indicada por el fabricante. El protocolo del método no se puede modificar: cualquier cambio o modificación debe ser registrado por escrito y realizado previa autorización.

Si el ensayo clínico contempla varios centros clínicos para obtener los parámetros del estudio, todos los centros deben usar los mismos métodos o bien usar un laboratorio clínico central para que los resultados sean comparables. Se deben diseñar indicadores de calidad que verifiquen la obtención de resultados veraces y comparables.

VII CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS FUERA DEL RANGO DE REFERENCIA

Cualquier resultado fuera del rango de referencia debe documentarse e informarse inmediatamente para verificar posibles errores de la etapa preanalítica o analítica. Se recomienda realizar registros y gráficos con los resultados del seguimiento retrospectivo y prospectivo de estas muestras.

Se debe descartar la posibilidad de un error aleatorio que pueda estar afectando la medición; por ejemplo: inestabilidad del instrumento, variaciones de temperatura, variaciones en los reactivos, estándares y calibradores, variaciones en el control de los tiempos y variabilidad en los operadores.

Cualquier resultado fuera del rango de referencia debe ser verificado solicitando al o los pacientes una nueva muestra para repetir su análisis inmediatamente. Si se verifica el valor, se debe proporcionar datos adicionales, tales como los valores de exámenes anteriores y posteriores, incluir otros exámenes de laboratorio relacionados y se debe solicitar la asesoría de expertos médicos.

El(los) médico(s) calificado(s), debidamente identificado(s) en el protocolo, es el responsable del monitoreo de los parámetros clínicos del ensayo clínico y debe presentar un plan de seguimiento específico documentado para controlar los pacientes que presentaron resultados anormales. Este documento debe incluir la duración del seguimiento médico y el tipo y número de exámenes necesarios para monitorear la condición de salud del paciente.

Una vez confirmados los resultados alterados, usando la misma u otra tecnología, se debe establecer el significado clínico, el posible efecto adverso del medicamento en estudio y elaborar un informe de seguridad.

VIII DISCREPANCIAS ENTRE ENSAYOS OMITIDOS Y AGREGADOS

La validez de un ensayo clínico puede verse comprometida por la exclusión u omisión de datos obtenidos durante el estudio. Por lo tanto, en la conducción del ensayo clínico se debe minimizar la omisión de resultados.

Se debe establecer en un documento la definición del método estadístico que se aplicará para estimar la cantidad aceptable de omisiones o inclusiones que no afectarán los resultados del estudio. El método debe ser conservador y no debe favorecer la hipótesis del estudio sobreestimando o subestimando los resultados finales. En el documento se debe incluir si se incorporarán nuevos pacientes y las condiciones en que se realizará para afectar en el mínimo el significado estadístico de los resultados del estudio.

Se debe realizar un análisis de sensibilidad para evaluar diferentes métodos estadísticos en el manejo de los datos omitidos, de acuerdo con lo establecido por normativas internacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

IX PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD

Las normativas internacionales de buenas prácticas clínicas recomiendan que el laboratorio establezca un programa de evaluación externa de aseguramiento de la calidad para comparar el análisis e interpretación de los resultados.

Se recomienda realizar ensayos de aptitud o competencia en laboratorios que cumplan con las normativas nacionales e internacionales de buenas prácticas de laboratorio y clínicas y los requisitos de la ISO 17043. Estos laboratorios deben documentar un plan antes del inicio del programa que incluye los objetivos, el propósito y el diseño básico del programa de evaluación para las etapas pre-analítica, analítica y post-analítica.

Para cumplir los objetivos del programa se deben desarrollar diseños estadísticos basados en la naturaleza de los datos (cuantitativos o cualitativos, incluyendo ordinales y categóricos), las hipótesis estadísticas, la naturaleza de los errores y el número esperado de resultados. Algunas recomendaciones sobre métodos estadísticos para comparar resultados se indican en la ISO 13528:2015.

La evaluación del desempeño del laboratorio debe ser revisada por un equipo de trabajo calificado, establecido previamente, el cual deberá asegurarse que se implementen las medidas correctivas pertinentes si los criterios de desempeño no están completos y se presentan “no conformidades”.

Se recomienda que los resultados de los ensayos sean comparados utilizando, en lo posible, los mismos métodos y equipamiento. En el caso que se utilice otra metodología o equipamiento, se debe establecer los criterios de aceptabilidad para la comparación y realizar un seguimiento de las actividades.

X SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

La dirección del laboratorio debe proporcionar evidencia de su calificación o acreditación por las autoridades pertinentes y de su compromiso con el desarrollo e implementación del sistema de gestión de la calidad para el mejoramiento continuo de su efectividad.

El laboratorio debe cumplir con los requisitos de la documentación y control de documentos que garantice el uso correcto del documento vigente y su trazabilidad. Todos los procedimientos de operación estándar deben estar aprobados y autorizados antes de su implementación.

Las actividades del laboratorio deben ser auditadas periódica y sistemáticamente, en forma interna y externa, para verificar el cumplimiento de los requisitos del sistema de gestión de calidad y, si fuera necesario, para aplicar acciones preventivas y correctivas.

Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados y mantenidos según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo en el ambiente de trabajo. El usuario debe adquirir los equipos de un proveedor capaz de suministrar apoyo técnico y mantenimiento según sea necesario.

El laboratorio debe mantener una carpeta con toda la documentación del equipo, incluyendo el manual, descripción del funcionamiento, listado de repuestos principales, los registros de las mantenciones, verificaciones y calibraciones.

La calificación de instalación, operación y desempeño del equipo debe ser realizada por el Servicio Técnico autorizado por el proveedor, quien debe entregar los respectivos certificados de la calificación. El mantenimiento del equipo y las verificaciones de desempeño pueden ser realizados por un equipo de especialistas, interno o externo.

La trazabilidad de cualquier tipo de análisis debe ser demostrada con evidencia objetiva (registros) durante todo el proceso (etapa pre-analítica, analítica y post-analítica) del ensayo clínico.

El análisis y gestión de los riesgos asociados con el producto en investigación se deben estimar y documentar de acuerdo con los requisitos especificados en las normativas ISO 14971 e ISO 14155. Se debe incluir la identificación de los riesgos residuales, las contraindicaciones y efectos adversos esperados para el producto en investigación. El análisis del riesgo permite el cumplimiento de cualquier requisito de notificación para los efectos adversos serios esperados e inesperados del producto.

Se recomienda evaluar y seleccionar a los proveedores de insumos críticos en función de su capacidad para suministrar productos de acuerdo con los requisitos de compra establecidos por el laboratorio.

El laboratorio debe establecer indicadores de la calidad para el seguimiento y evaluación del desempeño en todos los procesos que incluyen las etapas pre-analítica, analítica y post-analítica.

El laboratorio debería realizar una monitorización del ensayo clínico para verificar que la ejecución del ensayo clínico cumple con el plan de investigación aprobado, sus enmiendas subsiguientes y los requisitos reglamentarios aplicables.

XI RANGOS DE RESULTADOS

El laboratorio debe definir los intervalos de referencia biológicos o valores de decisión clínica, y documentar el origen de los valores asignados a estos rangos. Se puede adoptar los intervalos de referencia publicados en la literatura científica, los valores propuestos por el fabricante de su procedimiento de medida, los valores obtenidos por otros laboratorios que comparten el mismo sistema de medida, o establecer sus propios rangos de referencia.

El laboratorio debe establecer un procedimiento documentado con los criterios de aceptabilidad de los intervalos de referencia adoptados, el que debe incluir: el método de verificación del intervalo, la comparación de los métodos de medición (variabilidad metrológica), especificaciones de calidad y la comparación de la similitud entre ambas poblaciones.

Cuando un intervalo de referencia ya no es adecuado para la población afectada, se deben hacer los cambios apropiados y comunicarlos a los usuarios. En

caso de que el laboratorio cambie el procedimiento de algún examen debe revisar los intervalos de referencia, según sea aplicable.

Los intervalos de referencia pueden estimarse a partir de valores producidos por el propio laboratorio. La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) ha elaborado recomendaciones para la producción de valores de referencia biológicos y los cálculos estadísticos necesarios para generar un intervalo de referencia validado.

FASE POSTANALÍTICA

El laboratorio debe establecer procedimientos para asegurar que el personal autorizado revisa los resultados de los exámenes y los evalúa frente al control interno de calidad, la información clínica disponible y los resultados de los exámenes anteriores.

Se deben establecer, aprobar y documentar los criterios de revisión en caso de que la revisión de resultados implique la selección e informe automatizados.

El laboratorio debe establecer procedimientos documentados para la emisión de los resultados de los exámenes, incluyendo detalles de quién puede emitir resultados y a quién. Los procedimientos deben asegurar que se cumplen los requisitos especificados en la ISO 15189:2013.

El laboratorio debe establecer un procedimiento para la identificación, obtención, retención, indexación, acceso, almacenamiento, mantenimiento y disposición segura de las muestras e informes de resultados de pacientes durante todo el ensayo clínico.

Después de finalizar el ensayo clínico, el director del estudio deberá asegurarse de que su informe final sea preparado, revisado, aprobado y entregado a las agencias reguladoras. El informe final debe cumplir con la estructura y contenidos especificados en la reglamentación aplicable, incluso si el ensayo clínico se interrumpió en forma anticipada.

Los documentos del ensayo clínico deben conservarse por al menos dos años o según lo requieran los requisitos regulatorios aplicables. Se deben tomar medidas para asegurar la seguridad del almacenamiento de la información.

BIBLIOGRAFÍA - LINKS

I. EXÁMENES DE LABORATORIO

<http://www.ispch.cl/ensayos-clinicos>

ISP Ensayos clínicos.

ISO 15189:2013 ISO 15189:2013 Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

ISO14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073113.pdf>

FDA Guideline for Industry. Structure and content of clinical study reports.

http://www.politicafarmacéuticas.cl/wp-content/uploads/2011/10/NORMA-EQT_RESOL_EX_727_05.pdf

MINSAL Criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile.

II. ETAPA PRE-ANALÍTICA

<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

Declaración de Helsinki.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>

WHO Clinical Laboratory Practice (GCLP) Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18681es/s18681es.pdf>

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)

OECD Principles on good laboratory practice.

ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

ISO14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf>

FDA E6(R2) Good clinical practice.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073113.pdf>

FDA Guideline for industry. Structure and content of clinical study reports.

<http://web.minsal.cl/portal/url/item/87957ff07b7cb1bee04001011f0135da.pdf>

MINSAL Normas de aislamiento y manual de procedimientos.

http://web.minsal.cl/sites/default/files/files2/Infograma_Precuciones_Estandares_0.pdf

MINSAL Precauciones estándares para el control de infecciones en las atenciones en salud.

http://www.ispch.cl/sites/default/files/normativa_Transp_Sust_Infecciosas.pdf

ISP Normativa técnica para el transporte de sustancias infecciosas a nivel nacional hacia el Instituto de Salud Pública.

https://www.ucdmc.ucdavis.edu/biorepositories/pdfs/bestpractices/ISBER_Best-practices-repositories_3rd-edition.pdf

ISBER Best practices for repositories.

<https://www.oecd.org/sti/biotech/38777417.pdf>

OECD Best practice guidelines for biological resource centres.

http://www.iss.it/binary/ribo/cont/ABN_SOPs_Review_Mar07_final.pdf

ABN Biorepository protocols.

III RECURSOS HUMANOS

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 Laboratorios clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-trainee.pdf>

WHO Training manual. Good laboratory practice (GLP).

http://www.ispch.cl/sites/default/files/Resolucion_460_Buenas_Practicas_Clinicas_13022015.pdf

ISP Guía de buenas prácticas clínicas.

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

OPS Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>

FDA Normas de buenas prácticas clínicas (BPL).

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf> FDA E6 (R2) Guideline for good clinical practice.

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)

OECD Principles on good laboratory practice.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002832.pdf

EMA ICH E 3 Structure and content of clinical study reports.

IV REGISTROS

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

OPS Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf>
WHO Training manual. Good laboratory practice (GLP).

http://www.ispch.cl/sites/default/files/Resolucion_460_Buenas_Practicas_Clinicas_13022015.pdf
ISP Guía de buenas prácticas clínicas.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf> FDA E6 (R2) Guideline for good clinical practice.

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04d-0440-gdl0002.pdf>
FDA Guidance for industry. Computerized systems used in clinical investigations.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM328691.pdf> FDA Guidance for industry. Electronic source data in clinical investigations.

ETAPA ANALÍTICA

V INFRAESTRUCTURA

ISO14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

<http://web.minsal.cl/portal/url/item/c368a4c10c340100e040010164010960.pdf>
MINSAL Norma técnica de buenas prácticas de laboratorio.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf
OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-trainee.pdf>
WHO Training manual. Good laboratory practice (GLP).

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>
WHO Clinical Laboratory Practice (GCLP) Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)
OECD Principles on good laboratory practice.

VI MÉTODOS

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

ISO 17025 Requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y de calibración.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>

WHO Clinical Laboratory Practice (GCLP) Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22409en/s22409en.pdf>

WHO Laboratory quality standards and their implementation.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm386366.pdf>

FDA Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073384.pdf>

FDA Guidance for Industry. Q2B Validation of analytical procedures: methodology.

VII CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS FUERA DEL RANGO NORMAL

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073113.pdf>

FDA Guideline for industry. Structure and content of clinical study reports.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073122.pdf>

Guidance for industry E6 good clinical practice: Consolidated guidance.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>

FDA Normas de buenas prácticas clínicas (BPL).

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126572.pdf>

FDA Guidance for clinical investigators, sponsors, and IRBs adverse event reporting to IRBs — Improving human subject protection.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002832.pdf

EMA ICH Topic E 3 Structure and content of clinical study reports.

VIII DISCREPANCIAS ENTRE ENSAYOS OMITIDOS Y AGREGADOS

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003641.pdf

EMA Points to consider on missing data.

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126489.pdf>

FDA Guidance for sponsors, clinical investigators, and IRBs. Data retention when subjects withdraw from FDA-regulated clinical trials.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demanded/templates-modeles/pseat_cta_meiep_dec-eng.php

Health Canada. Protocol safety and efficacy assessment template clinical trial application.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf> FDA E6(R2) Good clinical practice.

IX PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA CALIDAD

ISO 17043:2013 Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud.

ISO 13528:2015 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison.

X SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

ISO 14971:2012 Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-trainee.pdf>

WHO Training manual. Good laboratory practice (GLP).

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073511.pdf>

FDA Guidance for industry. Q9 Quality risk management.

XI RANGOS DE RESULTADOS

ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

<http://www.ifcc.org/>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

<http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/190201200802.pdf>

IFCC Reference intervals. Practical aspects.

<https://www.aacc.org/>

American Association for Clinical Chemistry

Clinical and Laboratory Standards Institute's (CLSI) newly revised document *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition C28-A3*

FASE POST-ANALÍTICA

ISO 14155:2012 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos. Buenas prácticas clínicas.

ISO 15189:2013 Laboratorios Clínicos. Requisitos para la calidad de competencia.

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS957/TRS957_annex1_SPANISH.pdf

OMS Buenas prácticas para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

<http://www.who.int/tdr/publications/documents/gclp-web.pdf>

WHO Clinical Laboratory Practice (GCLP) Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002832.pdf

EMA ICH Topic E 3 Structure and content of clinical study reports.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM464506.pdf>

FDA E6(R2) Good clinical practice.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073128.pdf>

FDA Normas de buenas prácticas clínicas.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm073113.pdf>

FDA Guideline for Industry. Structure and content of clinical study reports.