

PLAN DE CALIDAD

Nombre del Estudio: ESTUDIO DE LOS VALORES DE ENDOTELINA 1 EN NIÑOS SANOS Y EN NIÑOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR QUE VIVEN EN ALTURA (2.640 METROS SOBRE EL NIVEL DEL MAR - MSNM), COMPARADOS CON VALORES EN NIÑOS QUE VIVEN A BAJA ALTURA (995 MSNM)

Director de Proyecto: Dr. Gabriel Fernando Díaz Góngora (Bogotá)
Médico especialista en Cardiología Pediátrica

Institución: Universidad Nacional de Colombia
Fundación Santa Fe de Bogotá
Centro Médico Imbanaco

1. Comité de calidad:

De manera mensual, según lo establecido en acuerdo con Janssen S.A. se realizará una reunión con los representantes de Janssen designados por la compañía, junto con los siguientes representantes del estudio:

- Carolina Burbano: Médica residente de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia, co-investigadora y autora principal del proyecto (Durante toda la duración del mismo), responsable del trabajo de grado del cual el proyecto hace parte.
 - Teléfono: 3174407398
 - Correo: cburbanol@unal.edu.co
- Gabriel Díaz: Médico especialista en Cardiología Pediátrica, Profesor de la Universidad Nacional de Colombia, director de proyecto (Durante toda la duración del mismo).
 - Teléfono: 3158791259
 - Correo: gfdiazg50@gmail.com, gfdiazg@unal.edu.co
- José Antonio de la Hoz: Médico especialista y con maestría en Epidemiología, asociado a la Fundación Santa Fé de Bogotá como Jefe Sub Dirección de Estudios Clínicos y de Epidemiología Clínica, co-investigador del proyecto.
 - Teléfono: 3507084846
 - Correo: jose.delahoz@fsfb.org.co

En cada reunión se tendrán en cuenta: Avance del proyecto según el cronograma establecido (Objetivo principal), gastos realizados según presupuesto estipulado, dificultades presentadas en avance de proyecto, personal involucrado en realización del proyecto, requerimiento de renovación de requisitos para ejecución del proyecto (Revisiones de comités de ética, renovación de cursos, etc), cambios realizados al estudio, manejo de los datos obtenidos.

2. Desempeño del estudio:

- A. *Entrenamiento y capacidades:* Se adjuntan las hojas de vida de cada una de las personas involucradas en el estudio, quienes en su totalidad cuentan con formación médica y conocen sus responsabilidades definidas de la siguiente manera:

Nombre de Investigador	Responsabilidades
------------------------	-------------------

Carolina Burbano López: Co-investigadora y autora principal del estudio.	Recolección de datos y traspaso a base de datos Vigilancia de toma, manejo y procesamiento de muestras en sitio base (FSFB - Bogotá) Análisis e interpretación de datos. Redacción de protocolo, ajustes y documento final. Presentación y exposición de trabajo final a nivel académico (Universidad Nacional de Colombia) y de eventos establecidos (Congreso).
Gabriel Fernando Díaz Góngora: Director del estudio	Identificación de pacientes casos y controles Recolección de datos. Vigilancia de toma, manejo y procesamiento de muestras en sitio base (FSFB - Bogotá) Vigilancia de contratación directa con Centro Médico Imbanaco. Vigilancia de inversión de presupuesto en FSFB. Análisis e interpretación de datos. Redacción de documento final. Presentación y exposición de trabajo final a nivel académico (Universidad Nacional de Colombia) y de eventos establecidos (Congreso).
José Antonio de la Hoz: Co-investigador del estudio	Vigilancia de toma, manejo y procesamiento de muestras en sitio base (FSFB - Bogotá) Vigilancia de avance del proyecto. Vigilancia de inversión de presupuesto en FSFB. Análisis e interpretación de datos. Revisión metodológica del proyecto. Revisión de documento final.
Angelo Valencia: Co-investigador del estudio	Identificación de pacientes casos y controles Recolección de datos. Recolección de datos y traslado a base de datos. Análisis e interpretación de datos. Vigilancia de toma, manejo y envío de muestras en sitio base (Centro Médico Imbanaco - Cali)
Sonia Restrepo: Co-investigadora del estudio	Análisis e interpretación de datos. Revisión temática del proyecto.

B. *Responsabilidades regulatorias:* El protocolo de investigación así como los consentimientos y asentimientos informados asociados han sido revisados por todos los sitios e instituciones involucradas y cuenta con la aprobación de los comités de ética respectivos (FSFB, Centro Médico Imbanaco, Universidad Nacional de Colombia) y ha sido revisado también por el personal de Janssen S.A. Se han realizado todos los ajustes sugeridos por estos entes vigilantes previo al inicio del estudio. No involucra tratamientos o medicación para los pacientes estudiados.

La información obtenida de los pacientes es para manejo confidencial dentro del estudio (la información tanto física como digital será mantenida y protegida por los investigadores), protegiendo la identidad e intimidad de los participantes; las muestras biológicas obtenidas solo se utilizarán para la medición de la molécula objetivo, posterior a lo cual serán desechadas según los protocolos institucionales; no implican manejo de información genética.

- C. Realización del estudio: El estudio cuenta con consentimientos y asentimientos informados aprobados por los comités de ética, los cuales se explicarán a padres y pacientes (menores de edad en su totalidad), y serán firmados previo a la toma de datos y muestras, junto con la asesoría de psicología/psiquiatría infantil en los casos que por la edad del paciente sea requerido. Se debe registrar siempre en los consentimientos la fecha de la firma del mismo.

El estudio se realizará según lo establecido en el protocolo y de acuerdo al presupuesto indicado. En caso de requerirse modificaciones se avisará a los respectivos comités de ética y a Janssen S.A. antes de su realización.

3. Seguridad:

El estudio implica un único procedimiento mínimamente invasivo, que consiste en la toma de una muestra de sangre venosa periférica. Se cuenta con pólizas que cubren el procedimiento en las dos instituciones involucradas. No se instaurarán tratamientos de ningún tipo a los pacientes implicados dentro del protocolo de estudio.

4. Monitoreo de los sitios de estudio:

Los investigadores deberán realizar un monitoreo mínimo de sus actividades asignadas una vez por mes, para verificar que las actividades se estén realizando de manera correcta y se están cumpliendo los objetivos establecidos.

A. *Guías de monitoreo:*

GUÍA DE COMUNICACIÓN:

Para facilitar la comunicación entre los sitios relacionados en el estudio y preparar los informes mensuales de avances, se realizará comunicación de manera virtual entre el director del proyecto y los coinvestigadores de manera semanal, con el fin de solucionar dudas y coordinar esfuerzos.

En caso de tener dudas respecto a puntos específicos no aclarados en el protocolo, tablas de variables, documentos adjuntos y plan de calidad, se podrá realizar comunicación directa con los siguientes contactos:

- Carolina Burbano López: co-investigadora y autora principal del proyecto (Durante toda la duración del mismo):
 - Teléfono: 3174407398
 - Correo: cburbanol@unal.edu.co
- Gabriel Díaz:, director del proyecto:
 - Teléfono: 3158791259
 - Correo: gfdiazg50@gmail.com, gfdiazg@unal.edu.co

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

A. Grupo de casos a gran altura:

- Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 3 meses (por definición de la enfermedad [1]) y <18 años de edad con diagnóstico de hipertensión pulmonar de cualquier etiología dentro de la clasificación OMS o de Panamá, confirmada por cateterismo (Posterior o previa a toma de muestra).
- Inicio de sintomatología por enfermedad dada en la altura (>2500 msnm)
- Pacientes sin tratamiento farmacológico instaurado, con excepción de oxígeno suplementario.

- Criterios de exclusión:
 - Diagnóstico no confirmado por cateterismo (Pacientes que no serán llevados a cateterismo de manera definitiva por la severidad de su enfermedad, contraindicación médica o decisión de la familia).
 - Se excluirá la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido dentro del estudio, al ser una patología característica de este grupo etario, el cual se excluirá de los rangos de edad a manejar.
 - Debido a que parte de estos pacientes se han trasladado a menores alturas (moderadas-bajas) como parte de su tratamiento médico, ellos serán excluidos con el fin de demostrar el impacto que la gran altura tiene en la enfermedad a estudiar.

B. Grupo de casos a baja altura:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes entre 3 meses (por definición de la enfermedad [1]) y <18 años de edad con diagnóstico de hipertensión pulmonar de cualquier etiología dentro de la clasificación OMS o de Panamá, confirmada por cateterismo (Posterior o previa a toma de muestra).
 - Inicio de sintomatología por enfermedad dada en baja altura (<1500 msnm).
 - Pacientes sin tratamiento farmacológico instaurado, con excepción de oxígeno suplementario.
- Criterios de exclusión:
 - Diagnóstico no confirmado por cateterismo (Pacientes que no serán llevados a cateterismo de manera definitiva por la severidad de su enfermedad, contraindicación médica o decisión de la familia).
 - Se excluirá la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido dentro del estudio, al ser una patología característica de este grupo etario, el cual se excluirá de los rangos de edad a manejar.

C. Grupo de controles sanos a gran altura:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes entre 3 meses y <18 años de edad sin patologías crónicas de importancia.
 - Lugar de nacimiento y crianza ubicado en Bogotá o poblaciones de >2500 msnm.
 - Clase funcional I.
 - Comparables en sexo y edad a los casos.
 - Hospitalizado en Fundación Santa Fé por enfermedades agudas o programación ambulatoria quirúrgica, con diagnósticos diferentes a los establecidos en los criterios de exclusión.
- Criterios de exclusión:
 - Paciente con patología crónica como problemas cardiovasculares (cardiopatías congénitas, hipertensión arterial, etc.), respiratorios (displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística, SAHOS, etc.), reumatológicas (lupus, esclerodermia, etc.), gastrointestinales (enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis crónica) o neoplásicos, con requerimiento de tratamiento crónico.
 - Paciente con patología aguda grave que requiere manejo quirúrgico de urgencia o tratamiento en unidad de mayor complejidad (Intermedios, Intensivos).
 - Sospecha de hipertensión pulmonar.
 - Requerimiento de oxígeno suplementario.

D. Grupo de controles sanos a baja altura:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes entre 3 meses y <18 años de edad sin patologías crónicas de importancia.
 - Lugar de nacimiento y crianza ubicado en Cali o poblaciones de <1500 msnm.
 - Clase funcional I.
 - Comparables en sexo y edad a los casos.
 - Hospitalizado en Centro Médico Imbanaco por enfermedades agudas o programación ambulatoria quirúrgica, con diagnósticos diferentes a los establecidos en los criterios de exclusión.
- Criterios de exclusión:

- Paciente con patología crónica como problemas cardiovasculares (cardiopatías congénitas, hipertensión arterial, etc.), respiratorios (displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística, SAHOS, etc.), reumatológicas (lupus, esclerodermia, etc.), gastrointestinales (enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis crónica) o neoplásicos, con requerimiento de tratamiento crónico.
- Paciente con patología aguda grave que requiere manejo quirúrgico de urgencia o tratamiento en unidad de mayor complejidad (Intermedios, Intensivos).
- Sospecha de hipertensión pulmonar.
- Requerimiento de oxígeno suplementario

ESCALACIÓN DE PROBLEMAS Y DESVIACIONES DEL PROTOCOLO:

En caso de presentarse algún problema de cualquier índole por parte de los investigadores o el personal relacionado con la investigación, se debe dar comunicación inmediata al director del proyecto o coinvestigador principal, quienes se encargaran de apoyar en la solución del mismo. Si el inconveniente no implica modificaciones directas en el proyecto o eventos adversos presentados en los pacientes, no requerirá escalamiento a instancias mayores..

En caso de que el inconveniente implique un cambio en el protocolo o presupuesto establecido, o un evento adverso ocurrido a uno de los pacientes involucrados en el contexto del procedimiento realizado en el protocolo, el director del proyecto y co investigador principal deberán informar de manera directa a los comités de ética y a Janssen S. A. En conjunto con ellos, se evaluarán las posibilidades de modificación y solución a los problemas presentados, previo a la toma de una decisión respecto al asunto.

CONSENTIMIENTO Y ASENTIMIENTO INFORMADO:

Previo a la toma de muestras y datos, se debe realizar la toma de consentimiento y asentimiento informado (este último, para los pacientes que así lo requieran). Los formatos de estos documentos han sido revisados y aprobados por los comités de ética.

Requieren consentimiento informado: Por parte de los padres para todos los pacientes y firmado por el paciente para todos los niños mayores de 14 años.

Requieren asentimiento informado: Todos los pacientes entre 6 y 14 años. En menores de esta edad, se solicita únicamente el consentimiento informado de los padres, dado que se considera que el paciente aún no tiene la madurez mental para dar su asentimiento; en estos casos no se requiere la valoración psicológica/psiquiátrica.

Requieren acompañamiento de psicología/psiquiatría infantil: Todos los pacientes con 6 años o más, para la forma de asentimiento o consentimiento informado.

MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS:

Las muestras deben ser recogidos en tubos con anticoagulante (Heparina sódica) con sangre venosa periférica.

La muestra debe ser llevada a centrifugarse (en centrífuga refrigerada) dentro de los primeros 30 minutos de recolección (a 1000 x g), posterior a lo cual se separará una alícuota del plasma obtenido en un nuevo tubo de muestra.

Las muestras de plasma obtenido, de no ser procesadas de manera inmediata, deben ser mantenidas en congelador a ≤ -20 °C hasta el momento de su procesamiento. La estabilidad de la molécula de manera específica es desconocida, pero se estima que no debe superar los 2 meses de almacenamiento para ser procesada.

PARA LAS MUESTRAS EN CALI: Cada 2 meses, se deberán enviar las muestras debidamente etiquetadas a través del proveedor contratado (EMBIOEXPRESS S.A.) hasta la FSFB manteniendo la cadena de frío hasta el momento de ser procesadas en Bogotá.

PARA EL MOMENTO DE PROCESAMIENTO: Se deben procesar todas las muestras disponibles para procesamiento para evitar desaprovechar el kit ELISA. Cada kit puede procesar aproximadamente 34 pacientes por duplicado (teniendo en cuenta el procesamiento de 17 muestras de pacientes, 6 muestras estándares y 1 control por duplicado por mitad de kit), por lo cual, se podrá usar medio kit en cada ronda, según lo mostrado en la siguiente imagen:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	STD 1	STD 5	P2	P6	P10	P14	STD 1	STD 5	P19	P23	P27	P31
B	STD 1	STD 5	P2	P6	P10	P14	STD 1	STD 5	P19	P23	P27	P31
C	STD 2	STD 6	P3	P7	P11	P15	STD 2	STD 6	P20	P24	P28	P32
D	STD 2	STD 6	P3	P7	P11	P15	STD 2	STD 6	P20	P24	P28	P32
E	STD 3	C1	P4	P8	P12	P16	STD 3	C1	P21	P25	P29	P33
F	STD 3	C1	P4	P8	P12	P16	STD 3	C1	P21	P25	P29	P33
G	STD 4	P1	P5	P9	P13	P17	STD 4	P18	P22	P26	P30	P34
H	STD 4	P1	P5	P9	P13	P17	STD 4	P18	P22	P26	P30	P34

La estabilidad del kit abierto es de un mes en temperatura 2-8°C, por lo cual, se podrán procesar muestras de manera mensual si existen muestras pendientes con el fin de no desaprovechar el kit utilizado. El manejo de kit y sus reactivos debe ser bajo las indicaciones específicas del producto indicadas por el fabricante.

Posterior al procesamiento de la muestra, obtención y registro de los resultados, se desechara la muestra de plasma siguiendo los protocolos institucionales.

Los resultados de las muestras de los casos de los pacientes solo pueden ser incluidas en el análisis del estudio una vez se haya confirmado el diagnóstico de hipertensión pulmonar con cateterismo cardiaco. En caso de no haberse confirmado para el momento del análisis (incluyendo con los criterios de inclusion), se deberá excluir al paciente, su control y sus resultados

5. Manejo de los datos:

La recolección inicial de datos de los pacientes de manera inicial se realizará a través de los formatos físicos diseñados para el estudio a partir de la historia clínica del paciente y los datos aportados por el niño y sus familiares. Las variables a recolectar están especificadas en la tabla de variables adjunta al protocolo y el formato de recolección de datos. Estos serán recolectados posterior a la firma de consentimiento y asentimiento informados.

Los datos obtenidos serán luego transcritos a una base de datos en excel online (con la cual se realizarán los análisis estadísticos pertinentes, a la cual solo tendrán acceso los investigadores., y no debe pasar más de un mes entre la elaboración del formulario y su traspaso a la base de datos. Los formularios escritos deberán ser guardados por los investigadores, quienes son responsables de mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes y sus familias.

La base de datos elaborada será llevada a análisis estadístico por los investigadores y el personal de estadística contratado para ello (estos últimos no tendrán acceso a las identidades de los pacientes).

6. Lista de terceros vendedores/ proveedores/ sub-contratistas:

- Los servicios de psicología/psiquiatría, toma de muestras y laboratorio, así como insumos posiblemente requeridos para este procedimiento, se realizará a través de la FSFB e Imbanaco. El análisis de laboratorio y estadístico se realizará con personal asociado a la FSFB.
- Los kits de ELISA de ET-1 de la marca R&D SYSTEMS requieren ser importados desde Estados Unidos, lo cual se realizará a través de la empresa GENPRODUCTS COMPANY, con quien se han realizado las cotizaciones pertinentes. No requiere compartir información confidencial referente a los pacientes o el estudio.
- El envío de muestras desde Cali hacia Bogotá se realizará con una frecuencia bimestral a través de la empresa EMBIOEXPRESS S.A. con quienes se han realizado las cotizaciones pertinentes. No requiere compartir información confidencial referente a los pacientes o el estudio.