

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**SUPERVISIÓN CLÍNICA Y COORDINACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO
FASE I-II DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE UNA FORMULACIÓN DE BABA
DE CARACOL Y EXTRACTOS NATURALES, PARA CURACIÓN DE
ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO (CQF-EC-002-14)**

DANIEL FRANCO MUÑOZ

**TESIS (ACTIVIDAD FORMATIVA EQUIVALENTE) PARA OPTAR AL
GRADO DE MAGISTER EN FARMACOLOGÍA**

Director de Tesis: Prof. Luis Quiñones S., Ph.D.

2017

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por el candidato:

Daniel Franco Muñoz

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis, como requisito para optar al Grado de Magister en Farmacología, en el Examen de Defensa de Tesis rendido el 26 de mayo de 2017.

.....

Prof. Luis Quiñones S., PhD.

Director de Tesis:

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

.....
Prof. Gabriela Díaz Veliz
Presidenta Comisión.

.....
Prof. Katherine Bouyer Sáez

.....
Prof. Miguel Morales Segura

.....
Prof. Mauricio Lara Fortuño

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos.

AGRADECIMIENTOS

Es la oportunidad para agradecer a un tutor no refrendado como tal en el presente texto, pero quien gracias a su invaluable ayuda hoy es un hecho el desarrollo y los resultados de la presente actividad: el Químico y Farmacéutico (y en un futuro, Doctor) Juan Pablo Cayún Pellizaris, con la esperanza de que sea el primero de muchos trabajos de estudios científicos en los cuales podamos retribuir conocimiento y esfuerzos. Igualmente, agradecer por todo el apoyo, la guía y las tantas correcciones al Profesor Luis Abel Quiñones, Ph.D., de su parte, procuré obtener el mayor aprendizaje en esta asignatura práctica que fue mi participación en el estudio clínico.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	9
3. INTRODUCCIÓN	12
3.1. DIABETES MELLITUS	12
3.2. PIE DIABÉTICO.....	13
3.3. FORMULACIÓN EN ESTUDIO	16
3.3.1. <i>Helix aspersa Müller (Caracol común de jardín, especie chilena)</i>	<i>16</i>
3.3.2. <i>Propóleo.....</i>	<i>20</i>
3.3.3. <i>Caléndula.....</i>	<i>21</i>
3. OBJETIVOS.....	23
3.1 OBJETIVO GENERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS (ACTIVIDADES A.F.E.)	23
4. DISEÑO DEL ESTUDIO	25
4.1. UNIDAD EJECUTORA DEL ESTUDIO CLÍNICO	25
4.2. PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN	27
4.3. VARIABLES DE VALORACIÓN	27
4.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	28
4.4.1. <i>Criterios de Inclusión</i>	<i>28</i>
4.4.2 <i>Criterios de Exclusión</i>	<i>29</i>
4.5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	31
4.6 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	35
4.7 CONTROLES Y CRITERIOS DE EVALUACIÓN:.....	35
5. COMPETENCIAS ADQUIRIDAS	36
6. CONCLUSIONES DE LA ACTIVIDAD FORMATIVA EQUIVALENTE.....	50
7. BIBLIOGRAFIA	53
APENDICE 1: ACTIVIDADES DESARROLLADAS	57
APENDICE 2- TRIAL MASTER FILE	67
APENDICE 3- ANEXOS DEL PROTOCOLO	76
APENDICE 4- PRESENTACIÓN EN CONGRESO ANUAL SOFARCHI.....	88

1. Resumen

Las condiciones de vida actuales, que incluyen nuevas características dietarias, nutricionales y comportamentales, han modificado el perfil epidemiológico en las últimas décadas, lo que incrementa la incidencia y prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles, entre las que se encuentra la *Diabetes Mellitus*. El comportamiento de este grupo de patologías, cómo su nombre lo indica, tiende a la cronicidad, generando una serie de alteraciones en la fisiología y anatomía del paciente, que afecta considerablemente su calidad y expectativa de vida. Entre las múltiples complicaciones tardías que se manifiestan, tenemos el pie diabético, la cual es la consecuencia de los daños microangiopáticos, macroangiopáticos y neuropáticos de la *Diabetes Mellitus*. El problema clínico a resolver, es determinar la mejoría y aminorar en lo posible las altas tasas de hospitalización por infecciones en los grados avanzados de pie diabético, lo cual puede avanzar a situaciones complejas como la amputación. Se estima que la incidencia anual de esta complicación (pie diabético) está en alrededor del 2%, y su presencia, al menos una vez en la vida oscila entre el 15 y el 25% [1]. La Federación Internacional de Diabetes, hizo un llamado de atención al referirse que cada 30 segundos, una extremidad se pierde en algún lugar del mundo como consecuencia de la diabetes [1]. Un estimativo, según estudios de Kerr *et al* llevados a cabo en el Reino Unido, es que la tasa de progresión hacia la

amputación es del 28% y ahonda en el tema, considerando que una persona con diabetes mellitus tiene 23 veces más posibilidades de sufrir una amputación por úlcera en comparación con una persona sin dicho diagnóstico [2].

Al respecto, se ha planteado el presente ensayo clínico, considerado de Fase I-II, (de evaluación de seguridad y eficacia), para una formulación de baba de caracol y extractos naturales, que persigue ser analizada en la evaluación de la mejoría clínica, de úlceras de los pacientes afectados con pié diabético, además de demostrar un perfil de seguridad. El estudio clínico en mención, será controlado, abierto y aleatorizado. La formulación en estudio, llamada MUCIDERM[®] (contenida en parches), será complementada al tratamiento convencional de pie diabético, indicado tanto en la Norma Clínica del manejo integral del pie diabético como en la Guía Clínica de curación avanzada de pie diabético del Ministerio de Salud (MINSAL) [3,4]. Los individuos en estudio fueron pacientes con *Diabetes Mellitus tipo 2*, que presentaron heridas ulcerosas de pie Grado 1 y 2 de la clasificación de Wagner y entre otros criterios de inclusión se consideraron: lesión unilateral, sin foco infeccioso a distancia (exceptuando onicomycosis), con condiciones higiénico-sanitarias adecuadas, con regularidad en sus controles, adecuado apoyo familiar, evidencia de cumplimiento de sus indicaciones terapéuticas y la consolidación del proceso de consentimiento informado. Se excluyeron quienes refirieron historia de alergia a alguno de los componentes de la formulación, pacientes con diagnóstico de cáncer o alguna otra situación médico quirúrgica, que a

juicio del investigador pudiese colocar al paciente en riesgo al participar en el estudio o haber recibido algún otro medicamento bajo investigación en el último mes. Se estimó incluir un total de 90 pacientes, divididos en dos grupos de 45 pacientes cada uno, tomándose uno como grupo control (A) y el otro (B) quién recibió el tratamiento innovador (MUCIDERM®), además se administró el producto en estudio en pie sano para evaluar seguridad. El periodo de reclutamiento estimado fue de 18 meses y el seguimiento de los pacientes se realizó durante 60 días aproximadamente.

El presente trabajo se constituye en una Actividad Formativa Equivalente (A.F.E.) para obtener el grado de Magíster en Farmacología, en el que se desarrollan una serie de actividades en el marco del proyecto, que permiten obtener las competencias y capacidades requeridas para lograr el grado. En este caso, esta A.F.E. se ha circunscrito en un estudio clínico, cuyos aspectos fundamentales son descritos a continuación.

2. Abstract

Current life conditions that include new dietary, nutritional and behavioral characteristics have modified the epidemiological profile in the last decades, which increases the incidence and prevalence of chronic non-communicable diseases, including *Diabetes Mellitus*.

The behavior of this group of pathologies, as its name indicates, tends to the chronicity, generating a series of alterations in the physiology and anatomy of the patient that affects considerably its quality and life expectancy.

Among the many late complications that are manifested we can find the diabetic foot, which is the consequence of the microangiopathic, macroangiopathic and neuropathic damages of *Diabetes Mellitus*.

The clinical problem to be resolved is to determine the improvement and to reduce the high rates of hospitalization for infections in the advanced states of diabetic foot, which may lead to complex situations such as amputation. The annual incidence of this complication (diabetic foot) is estimated to be around 2%, and its presence at least once in life ranges from 15% to 25% [1]. The International Diabetes Federation drew attention to the fact that every 30 seconds, somewhere in the world a limb is lost as a result of diabetes [1]. An estimate, according to studies by Kerr et al carried out in the United Kingdom, the rate of progression of amputation is 28% and deepens the subject,

considering that a person with diabetes mellitus is 23 times more likely to suffer an ulcer amputation compared to a person without such a diagnosis [2].

The present Phase I-II clinical trial (a safety and efficacy evaluation), for a formulation of snail slime and natural extracts, has been proposed, which aims to be analyzed in the evaluation of the clinical improvement of Ulcers of affected patients with diabetic foot, in addition to demonstrating a safety profile. The clinical study in question will be controlled, open and randomized. The formulation under study (contained in patches) will be complemented with the conventional diabetic foot treatment indicated both in the Clinical Standard of the integral management of the diabetic foot and in the Diabetes Foot Advanced Clinical Guide of the Ministry of Health (MINSAL) [3,4]. The individuals under study are patients with Type 2 *Diabetes Mellitus* who present Grade 1 and 2 foot ulcers of the Wagner classification and, among other inclusion criteria, will be: unilateral lesion, with no infectious focus at a distance (except for onychomycosis), with conditions Hygienic-sanitary, with regular checks, adequate family support, evidence of compliance with their therapeutic indications and consolidation of the informed consent process.

Those who reported a history of allergy to any of the components of the formulation, patients with a diagnosis of cancer or any other surgical medical situation were excluded, which in the opinion of the investigator could put the patient at risk when participating in the study or having received any medication under research in the last month. It is estimated that a total of 90 patients will be

divided into 2 groups of 45 patients each, one being taken as the control group (A) and the other (B) receiving the innovative treatment, and the study product will be administered in healthy foot to evaluate security. The estimated recruitment period will be 18 months and the patients will be monitored for approximately 60 days.

The present work is constituted in an Equivalent Formative Activity (A.F.E.) to obtain the Master's degree in Pharmacology and that constitute a series of activities within the framework of the project that allow to obtain the competences and capacities required to achieve the degree. In this case, this A.F.E has been circumscribed in a clinical study, whose fundamental aspects are described below.

3. Introducción

3.1. Diabetes Mellitus

La *Diabetes Mellitus* (DM), comprende un grupo de trastornos metabólicos con un fenotipo en particular, la hiperglicemia [5]. Existen varios tipos de DM, que se clasifican según la base patológica que genera la hiperglicemia, asociado a otros criterios diagnósticos como, por ejemplo, edad de inicio, manifestaciones clínicas iniciales o tipo de tratamiento. Los dos tipos de DM más frecuentes, comprenden DM-1 y DM-2 [6]. A grandes rasgos, la denominada tipo 1 es resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina, mientras que la tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos, que conforman el **Síndrome Metabólico** y cuyas principales características, son los variados grados de resistencia a la insulina, la disminuida cantidad de secreción de dicha hormona y el incremento en la producción de la glucosa, por diferentes vías metabólicas [7].

La DM-2 tiene en su patogénesis involucrada intrínsecamente, la resistencia a la insulina y la consiguiente anormalidad en la secreción de ésta, asociada a la excesiva producción de glucosa, a partir de procesos metabólicos como la glucogenólisis y la gluconeogénesis [8]. Otras características del Síndrome Metabólico, como la obesidad y las dislipidemias son frecuentes hallarlas en los pacientes que padecen DM-2 [9].

Las manifestaciones clínicas relacionadas a las patologías cardiovasculares, constituyen la mayor causa de morbimortalidad en pacientes con DM [10]. La enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores, tiene a la DM como su principal factor de riesgo, ya que los daños vasculares en esta enfermedad llevan consigo la presencia de una arteriosclerosis generalizada, que se comporta como un riesgo cardiovascular adicional [11]. Por otra parte, la neuropatía diabética es un síndrome neurológico, que involucra tanto patologías de origen inflamatorio como degenerativo, que compromete el sistema nervioso periférico y tiene en su etiología la DM [12]. Los trastornos de los nervios periféricos de las extremidades, provocan alteraciones sensoriales, genera úlceras de la planta del pie y atrofiaciones musculares [13]. Los daños que se presentan en las arterias que irrigan el pie, asociado a las alteraciones secundarias a la neuropatía diabética y la mayor predisposición a infecciones dan origen al pie diabético [14].,

3.2. Pie diabético

Se conoce como pie diabético, a la complicación crónica secundaria a DM, en la que el pie tiene al menos una lesión en la que hay pérdida de continuidad de la piel [15]. Las alteraciones a nivel macro y microangiopático acompañado de los procesos neuropáticos de la DM son la base por la cuál

dicha pérdida de continuidad, se manifiesta macroscópicamente en una úlcera de pie diabético [16].

La severidad de la lesión se clasifica de acuerdo a la escala de Wagner, la cual se describe así: Grado 0: Pie en riesgo por presencia de enfermedad vascular periférica, neuropatía, deformidades ortopédicas, alteraciones visuales, nefropatía o edad avanzada. Grado 1: úlcera superficial; Grado 2: úlcera profunda que compromete tendón, ligamento, músculo y/o hueso; Grado 3: Infección localizada; Grado 4: Gangrena localizada y Grado 5: Gangrena extensa [17].

Esta complicación se presenta en cualquiera de sus diversas severidades, debido a la presencia o no de uno o varios factores de riesgo, entre los que se resaltan: neuropatía periférica, infecciones, traumatismos, alteraciones en la biomecánica del pie o enfermedad vascular periférica [18].

El tratamiento del pie diabético va asociado al grado de ulceración. Por ejemplo en grado 0, donde aún no hay daño tegumentario ni tisular, lo primordial es la prevención (calzado cómodo y apropiado a los riesgos que conlleva la DM, adecuadas condiciones higiénico-sanitarias, para disminuir en lo posible el riesgo de infección en tejidos del pie, control de la glicemia) [19]. En grado 1, el procedimiento terapéutico (curación) va direccionado a disminuir la presión sobre el área de la úlcera; en grado 2 por el riesgo de infección y el hecho de que la úlcera es profunda, puede requerirse curación y desbridamiento, con el uso de coadyuvantes, en el que lo más novedoso son

los agentes tópicos con iones de plata [20]. Las infecciones que se presentan en el cuadro de severidad grado 3, requiere de antibióticos dentro de los que destacan los de amplio espectro, tanto para bacterias gram-positivas como gram-negativas y anaerobias [21]. Cuando se prescriben en dosis estándar, la mayoría de los antibióticos beta-lactámicos, logran niveles tisulares relativamente bajos (aunque terapéuticos), ya que estos son dependientes del tiempo (no dependiente de la concentración). Clindamicina, fluoroquinolonas, linezolid, rifampicina, y hasta cierto punto, tetraciclinas y el cotrimoxazol, tiene una buena biodisponibilidad oral y una adecuada penetración en el hueso, líquido sinovial y el tejido necrótico [22]. A esta altura, la severidad del cuadro clínico ya ha requerido de procedimientos quirúrgicos, pues por lo general hay abscesos e incluso osteítis; posteriormente en el grado 4 el compromiso circulatorio es tal que se requiere cirugías de revascularización, y en el último grado (grado 5) la amputación es el procedimiento común [23,24]. Entre los tratamientos experimentales destaca el uso de plasma enriquecido en plaquetas, queratinocitos cultivados, factores de crecimiento y sustitutos de piel, estos para la regeneración dérmica y terapia con oxígeno hiperbárico para prevenir la hipoxia tisular [25].

Los investigadores clínicos junto al patrocinante de este estudio clínico, han contemplado la posibilidad de evaluar como tratamiento alternativo, el uso de una formulación que contiene baba de caracol (especie *Helix aspersa Müller*), extracto naturales de caléndula y propóleos, y excipientes propios de

cremas cosméticas, llamado Parche MUCIDERM®. A continuación se describen las características farmacológicas que sustentan su potencial eficacia y seguridad en el estudio de fase I-II.

3.3. *Formulación en estudio*

3.3.1. *Helix aspersa Müller* (Caracol común de jardín, especie chilena)

Su nombre corresponde al término científico que hace referencia al caracol de jardín, siendo también usados y validados los siguientes nombres: *Cryptomphalus aspersus*, *Cornu aspersum* y *Cantareus aspersus*. Es un molusco del filo gasterópodo, del orden *Pulmonata*, de vida terrestre. Es una de las varias especies del género *Helix*, muy similares, que también son conocidos como caracol común. Para su desplazamiento es imprescindible la secreción de un mucus o baba, que posteriormente se solidifica y de igual forma le sirve como un soporte que lo aísla del medio ambiente adverso. Dicho mecanismo fisiológico se conoce como operculación [26]. La baba segregada tiene la capacidad de reparar la piel del caracol y protegerlo de las agresiones externas. Estas propiedades se pueden extrapolar para la formulación y aplicación de preparados de uso cosmético [27].

El extracto de la secreción producida por este tipo de caracol ha sido usada para tratamiento tópico en un producto conocido como ELICINA® que se ha

comercializado en Chile. La baba de caracol se encuentra constituida básicamente por los siguientes principios activos principales: alantoína, colágeno, elastina, ácido glicólico y antibacterianos naturales [28].

La Alantoína o 5 - Ureidohidantoína, es un producto de degradación que se encuentra en la sangre y orina de algunos mamíferos, el cual se genera de la reacción del ácido úrico por la enzima uricasa. Se determina que es estimulante de la proliferación celular de la piel, además de ayudar a eliminar los tejidos necróticos, inviables, sustituyéndolos por tejidos nuevos y posee efecto anti-irritante. Promueve y acelera los procesos de restauración epitelial, en los casos en que ha habido pérdida de continuidad en la piel en cualquier parte del cuerpo. También se ha mencionado que es un estimulante de la proliferación celular dermatológica y de la epitelización, y ayuda a limpiar y a eliminar el tejido afectado, acelerando el crecimiento del tejido nuevo sano [29]. La FDA no tiene reconocida a la alantoína como un agente curativo de heridas, pero si como un protector de la piel, clasificado dentro de la categoría I, es decir, seguro y efectivo (www.fda.gov).

El ácido Glicólico, también conocido como ácido hidroxiacético, es un compuesto orgánico de origen natural, de estructura química corta y bajo peso molecular, lo que le permite penetrar la piel más rápidamente, y alcanzar estratos más profundos de la dermis. Este ácido es ampliamente utilizado en tratamientos dermatológicos, principalmente para disminuir en cualquier sección de piel, arrugas, estrías, cicatrices y marcas de acné. Como es un irritante, se recomienda usarlo con extractos vegetales, colágeno y vitaminas que apoyan la reconstrucción

celular. También es un excelente exfoliador y ayuda a que otros componentes penetren en la piel con mayor facilidad [30]. La FDA no tiene reconocido al ácido glicólico como agente curativo de heridas, pero sí como un producto cosmético perteneciente a los alfa-hidroxi ácidos (AHA) como el ácido láctico, ácido cítrico, ácido hidroxicaprílico, que se comercializan para una variedad de propósitos. Respecto a su seguridad, la FDA considera que los productos que contienen alfa-hidroxi ácidos hacen la piel más sensible al sol y deben tener ciertas precauciones en su uso, como no exceder en más del 30% su concentración en un producto, ni administrarse a pH inferiores de 3,5 (www.fda.gov).

La elastina es una proteína de aproximadamente 70000 Dalton, constituida principalmente por los aminoácidos glicina, lisina y prolina, presente en todos los vertebrados, con funciones estructurales que proporcionan resistencia y elasticidad a los tejidos. Posee gran capacidad de expansión, lo que permite, frente a un tratamiento de heridas, la curación por expansión de los tejidos en regeneración [31]. No hay reporte de clasificación de seguridad en los portales de información de la FDA y EMA; la elastina aparece en un escrito de la FDA en que se estudian productos alimentarios con suplementos nutricionales de L-hidroxilisina, donde junto al colágeno, determinan su presencia en el mantenimiento de los tejidos conjuntivos.

El Colágeno es una macroproteína de aproximadamente 100.000 Dalton, cuyo principal efecto es permitir el recambio del colágeno desnaturalizado y la producción de inhibidores de metaloproteinasas, lo que facilita la regulación entre

la síntesis y la degradación de los componentes de la dermis. Mejora el citoesqueleto celular, ya que induce la proliferación y activación de los fibroblastos gracias a la actividad del factor de crecimiento epitelial beta. En consecuencia, aumenta la producción de ácido hialurónico, de fibras de colágeno, elastina y el depósito de fibronectina en la matriz extracelular, por lo que se favorece el sostén dérmico [31]. Hay antecedentes de productos que han usado colágeno en el campo de la dermatología con fines principalmente estéticos y han sido validados por la FDA. Es el caso de CosmoDerm™, en donde usaron Colágeno humano para productos que en este caso se inyectan en la dermis papilar superficial para la corrección de las deficiencias generadas en el tejido tegumentario, como las provocadas por arrugas y cicatrices de acné.

Junto a estos componentes más relevantes, la presencia de vitaminas (A, D y E) y antibióticos se estima que permite una mayor velocidad de regeneración de la piel, disminución de la inflamación, y la inhibición de los procesos infecciosos característicos del pie diabético. Al respecto resulta particularmente destacable que las evidencias empíricas apuntan a que todos los componentes de la baba de caracol, en conjunto, particularmente la especie nacional (*Helix aspersa müller*) actúan de manera sinérgica, un aspecto relevante a analizar dentro del proyecto planteado.

Cabe resaltar que en la literatura científica, no se han reportado estudios clínicos o reportes de casos, en que haya sido utilizado la sinergia de los

componentes del extracto de baba de caracol, en el tratamiento o profilaxis del pie diabético.

2.3.2. Propóleo

El propóleo es una mezcla resinosa, producida por las abejas desde sustancias recolectadas de distintas partes de las plantas. Este ha sido usado desde tiempos antiguos en la medicina, principalmente por griegos y romanos, que lo utilizaban como agente antiséptico y en tratamientos tópicos para curar heridas. Se utiliza en distintas preparaciones farmacéuticas para tratar heridas, quemaduras, acné, *Herpes simplex* y genital y neurodermatitis. Sobre las actividades antibacterianas del propóleo, estudios sugieren una actividad mayor sobre bacterias Gram-positivas que Gram-negativas [32]. En términos de composición química, por lo general se compone de resina en un 50%, 30% de cera, 10% de aceites esenciales, 5% de polen, y 5% de otras sustancias que incluyen minerales y compuestos orgánicos como los ácidos fenólicos, flavonoides (flavonas, flavononas, flavonoles, y flavonoides dihidro chalconas), terpenos, aldehídos aromáticos y alcoholes, ácidos grasos, estilbenos, y β -esteroides. En la actualidad, se le han reconocido efectos antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antiinflamatorios, antioxidantes e inmunomoduladores [33]. Tanto en la FDA como en la EMA, se reconoce a los propóleos como sustancias herbarias con potenciales beneficios terapéuticos, pero no hay datos respecto a su seguridad y eficacia.

Hay en la literatura científica, estudios que respaldan el uso de los propóleos en la curación de heridas, incluyendo las correspondientes al cuadro clínico del pie diabético. Henshaw *et al.* realizaron en 2014, un estudio donde tomaron pacientes con diagnóstico de úlcera por pie diabético y administraron propóleos tópicamente sobre la lesión durante 6 semanas. Allí observaron que la lesión mejoraba progresivamente respecto al grupo control, que recibían un tratamiento convencional sin propóleos y que además, la sinergia entre el tratamiento tópico con el producto natural y el antibiótico daba mejores resultados, respecto a los pacientes que usaban únicamente el antibacteriano [34]. De igual manera, hay antecedentes de estudios preclínicos, donde se tomaron modelos murinos (a quienes habían inducido *Diabetes Mellitus*) y se realizaba de forma experimental lesiones dermatológicas y posteriormente probaban el efecto de los derivados de los propóleos comparándolo con un control estandarizado, donde se evidenciaba que las lesiones dermatológicas que eran manejadas con propóleos resuelven más efectivamente [35].

2.3.3. Caléndula

La caléndula (*Calendula officinalis*) de la familia *Asteraceae*, es un arbusto medicinal originario del área mediterránea y sus flores se utilizan con fines medicinales, ya sea en forma de infusión, tinturas, líquido, extractos, cremas o ungüentos. La planta contiene polisacáridos, flavonoides, alcoholes

triterpénicos, ácidos fenólicos, taninos, carotenoides, entre otras sustancias. Múltiples estudios han demostrado sus efectos antibacterianos, antifúngicos, además de procesos cicatrizantes como reepitelización, antiinflamatorios, antioxidantes e inmunomoduladores [36,37]. La caléndula aparece en la parte de vigilancia alimentaria como un producto botánico de uso ocasionalmente dietario, pero no hay reportes de seguridad y/o eficacia en los portales de información de la FDA, EMA o agencia española de medicamentos.

La literatura científica reporta un estudio descriptivo – prospectivo, en el que se pretendía determinar la eficacia y seguridad del extracto hidroglicólico de la *Calendula officinalis*. Se reportó en las bases de datos en marzo de este año, pero su ejecución fue llevada a cabo entre mayo de 2012 y diciembre de 2013 en Curitiba, Brasil. Buzzi *et al.* tomaron pacientes con heridas de úlceras por pie diabético no complicada y compararon un grupo de pacientes aleatorizados, que recibieron el extracto de calendula officinalis respecto al grupo control, y los resultados determinaron que el grupo del producto en estudio, presentó tasas de curación de las heridas más sobresalientes, en cuanto a tiempo de curación, área de tejido recuperado y sobreinfección [38].

A partir de los antecedentes referidos, donde se sustenta con literatura científica los beneficios de la composición en estudio, se plantea que lo que esperamos obtener como resultado, es que la formulación de extracto de baba de caracol *Hellix Aspersa Müller*, extracto natural de propóleo y extracto natural de caléndula, llamada MUCIDERM® tenga un perfil benéfico en cuanto a

eficacia y seguridad en el tratamiento de úlceras por pie diabético grado 1 o grado 2, demostrado a partir del mantenimiento de la graduación en cuanto a la severidad del tipo de lesión, por mejoría en las alteraciones tisulares de las lesiones (por ejemplo pasar de grado 2 a grado 1 ó de grado 1 a grado 0) y determinar el perfil de seguridad de la formulación a partir de registros que reporten bajo número de episodios de reacciones adversas.

3. Objetivos

De acuerdo a los antecedentes anteriormente señalados, los objetivos de este trabajo y que se constituyen en las actividades de la A.F.E. son:

3.1 Objetivo General

Desarrollar el papel de supervisor médico y co-coordinador logístico en el protocolo (Estudio clínico Fase I-II de eficacia y seguridad de una formulación de baba de caracol y extractos naturales, para curación de úlceras de pie diabético) CQF-EC-002-14, cautelando las Buenas Prácticas Clínicas y el control de la documentación relevante del estudio.

3.2 Objetivos específicos (actividades A.F.E.)

1. Trabajar en conjunto con el monitor clínico e investigador principal en la cautela de trabajo, en marco de las Buenas Prácticas Clínicas.

2. Dar soporte y supervisión de la documentación del estudio clínico, en lo relacionado al protocolo, las enmiendas y sus anexos.
3. Supervisar y entrenar al personal clínico de los centros de investigación encargado de los procedimientos, cuando se requiera, en aspectos médico-clínicos y de buenas prácticas clínicas.
4. Realizar visitas de monitorización, junto al monitor clínico, a los centros clínicos participantes, y visitas de presentación de enmiendas e informes frente al comité de ética.
5. Validar la evaluación de seriedad en caso de presentarse eventos adversos, además de tener comunicación con los supervisores médicos de cada sitio en caso de necesitar información relacionada al caso.
6. Apoyar al monitor clínico en la preparación de reportes durante el desarrollo del estudio clínico, incluyendo los informes de seguridad y el informe final del estudio clínico.
7. Apoyar el manejo de registros (por ej. Trial Master File), para que estén en cumplimiento con los estándares internos y a la normativa nacional e internacional.
8. Presentar los resultados preliminares del estudio clínico frente a autoridades regulatorias o instancias científicas.

4. Diseño del estudio

4.1. Unidad ejecutora del estudio clínico

La unidad en la que se ejecutó el estudio, corresponde al Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética (CQF) del Programa de Farmacología Molecular y Clínica del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. El investigador principal es el Profesor Luis A. Quiñones Sepúlveda, Bioquímico, PhD. de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Las funciones en investigación clínica fueron realizadas por la Dra. Teresa Daniela Pérez Núñez del Departamento de Pediatría del Hospital Luis Calvo Mackenna y en el cargo de supervisión médica participaron un grupo de profesionales de la medicina que trabajan en los CESFAM de las comunas de El Bosque, San Miguel, San Bernardo e Independencia (todas correspondientes a la Región Metropolitana de Santiago, Chile) y un supervisor médico perteneciente al laboratorio CQF. En el área de procedimientos colaboraron profesionales en enfermería y podología apoyados por TENS (Técnico de nivel superior en enfermería). En el grupo de co-investigadores distintos profesionales afines al área ejercieron las funciones de coordinación y monitorización de estudio, coordinación y apoyo logístico, aseguramiento de la calidad, análisis bioestadísticos y gestión administrativa. MUCIDERM S.A. es la institución patrocinante y su representante (monitor

externo) el Sr. Elmo Moreno (Ver figura 1, Organigrama del estudio clínico CQF-002-2014).

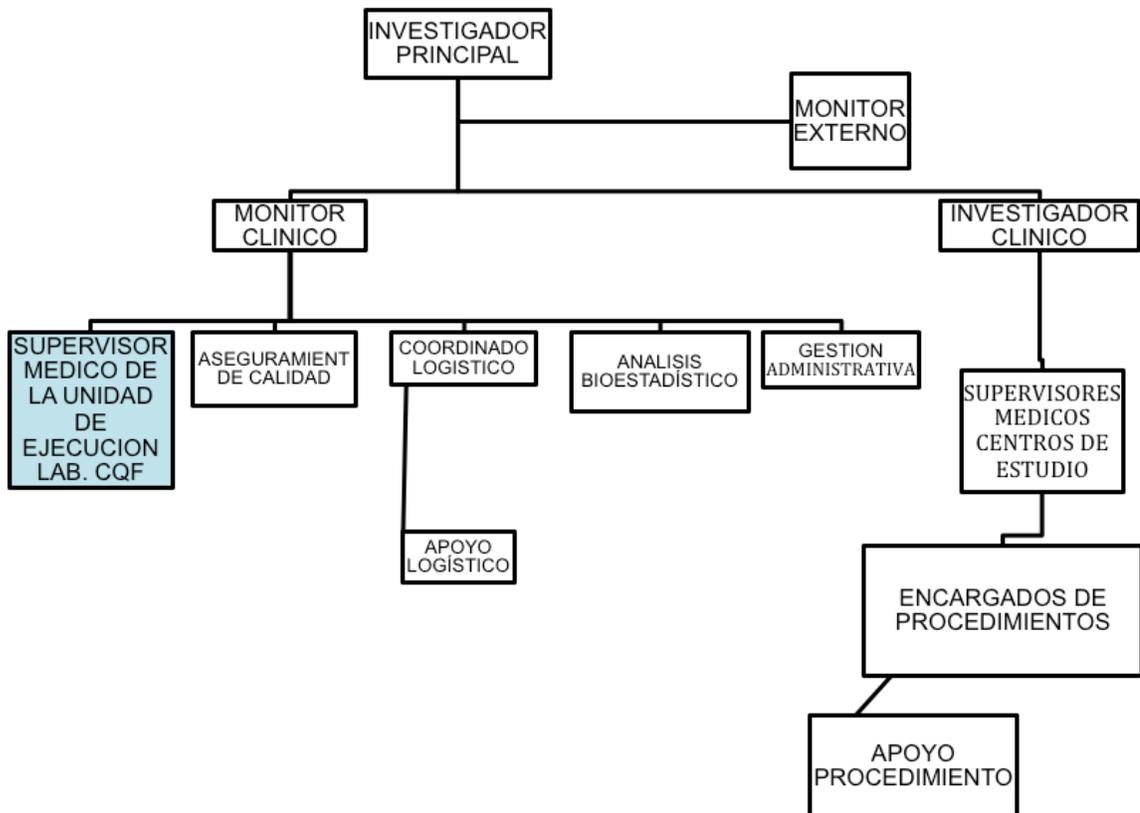


Figura 1. Organigrama del estudio clínico CQF-002-2014. El cuadro resaltado corresponde a la actividad desarrollada por el autor del presente texto.

4.2. Producto en investigación

El producto en investigación (Parche MUCIDERM®), es una formulación hecha a base de 30% baba de caracol *Helix aspersa Müller*, 15% de extracto natural de caléndula y 15% de propóleo, contenidos en una presentación en gel para administrar por vía tópica. Dicha formulación, corresponde a la extrapolación de los estudios preclínicos que se realizaron, donde a partir del ajuste de las concentraciones de los principios activos, se determinó que dichos porcentajes, correspondían a los más ajustados para la seguridad y eficacia que se pretende obtener con el producto. La presentación es en dos tamaños de parches: 10x10 cm y 10x30 cm. El protocolo clínico se encuentra aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Norte y el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur. El diseño del estudio fue de tipo controlado, abierto y aleatorizado. La formulación en investigación clínica fue anexada al tratamiento convencional de pie diabético que se encuentra estipulado en las Guía Clínicas del Ministerio de Salud y el objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de esta formulación para el tratamiento curativo de heridas ulcerosas en pie diabético.

4.3. Variables de valoración

Las variables más importantes a valorar serán la severidad de la herida (De acuerdo a la clasificación estandarizada de Wagner). También se valorará

la presencia o no de Eventos Adversos (Apéndice 3, Anexo VI del protocolo del estudio, Definición de eventos adversos y formulario de registro) y el cumplimiento con el tratamiento (Apéndice 3, Anexo IV del protocolo de estudio clínico: Hoja clínica de seguimiento del estudio clínico y ficha de registro de valoraciones de pacientes con lesiones por pie diabético).

Respecto a los criterios de inclusión y exclusión, el protocolo del estudio ha declarado lo siguiente:

4.4 Criterios de selección

4.4.1. Criterios de Inclusión

1. Pacientes entre 18 y 80 años con DM tipo II, que presenten ulceración en un pie debido al progreso de la enfermedad.
2. Lesión unilateral, grado 1 ó 2 de Clasificación Wagner.
3. Sin foco infeccioso a distancia (lesiones no atribuibles a la enfermedad de base) de una o ambas extremidades. No se considerará la onicomycosis como un foco infeccioso a distancia relevante en este sentido, a menos que el supervisor clínico correspondiente, considere lo contrario.
4. Que presenten condiciones de higiene ambiental adecuadas.
5. Con asistencia regular a sus controles.
6. Con evidencia de cumplimiento de indicaciones.

7. Con red de apoyo familiar o social (indispensable si el paciente no tiene escolaridad).
8. Pacientes que son elegibles y están de acuerdo en participar y cuyo consentimiento ha sido dado después que han sido explicados claramente el propósito y la naturaleza de la investigación (consentimiento informado por escrito del paciente o su tutor). Los pacientes deben estar en condiciones de entender los propósitos y metodología del estudio, así como ser capaces de responder el cuestionario del estudio.
9. Se considerará imprescindible para el ingreso al estudio, el diagnóstico emitido por un médico y ratificado por la investigadora clínica del estudio.

4.4.2 Criterios de Exclusión

1. Presencia de cáncer de cualquier origen y estadio.
2. Pacientes con alergia conocida a algunas de las partes de la formulación.
3. Cualquier condición médica o quirúrgica que, en opinión del investigador clínico, pueda colocar al paciente en riesgo al participar en el estudio o le impidan cumplir con los requerimientos del estudio o completar el periodo del estudio.
4. Haber recibido algún medicamento bajo investigación durante el mes anterior (4 semanas) a la primera visita.

5. Conocido abuso de drogas o alcohol o historia de no cumplimiento de los regímenes médicos.
6. No contar con el asentimiento del paciente en los casos en que aplique.

Nota aclaratoria:

Se considera que la herida de pie diabético, en la zona plantar o dorsal y pacientes con pie diabético que tienen dificultad de movilidad (silla de ruedas, postración), no tienen diferencias en cuanto a tratamiento, según las guías clínicas actuales. Por lo tanto, estos pacientes pueden ser incluidos, si es que el equipo clínico del sitio así lo determina y no considera que existe un riesgo diferente respecto a los otros voluntarios.

El estudio se llevó a cabo por etapas, en las que participan los investigadores, co-investigadores y demás integrantes de apoyo; en la etapa I las actividades a realizar fueron: evaluación del voluntario nuevo, determinación del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, ingreso al protocolo y firma del consentimiento informado de los sujetos, evaluación de la condición general del individuo, entrega de material informativo al voluntario, y la administración de productos e instrucciones sobre la dosificación. En la etapa II, se evaluó en el voluntariado los días de visita y se continúa administrando el producto según las instrucciones de posología. En la etapa III, se procedió a la revisión de la documentación complementaria y de monitoreo clínico, la tabulación de datos, análisis bioestadísticos y generación de informe.

El proceso de aseguramiento de la calidad es una actividad que se realizó en todas las etapas del estudio y consistió en controlar la gestión de calidad dentro del estudio clínico y los documentos asociados. Para tal motivo se realizan reportes de parte de la coordinación logística y los monitores clínicos. Está facultada la realización de auditorías internas antes, durante y posterior al estudio clínico (Dicho punto se justifica en la sección Competencias adquiridas AFE, numeral 3).

El encargado de Aseguramiento de Calidad, cumple las responsabilidades descritas en la norma técnica 57 (Minsal, 2001), en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas, aprobada por la Resolución Exenta 460 2015 del ISP y en la regulación internacional y nacional que regule la ejecución de estudios clínicos.

La duración total del estudio completo estimado fue de 18 meses, esto incluye la autorización por el comité de ética, el enrolamiento de los pacientes, la administración del tratamiento y la realización de informe.

4.5. Determinación del tamaño muestral

El tamaño muestral fue calculado basado en los siguientes supuestos:

Hipótesis Nula: Formulación en estudio = tratamiento convencional

Hipótesis Alternativa: Formulación en estudio \neq tratamiento convencional

Supuestos: El tamaño total de la muestra se calculó utilizando un test estadístico de proporciones para grupos independientes. Se utilizaron las siguientes consideraciones: efecto tamaño (30%), alfa 5%, poder 80% y un rechazo de dos colas. El efecto tamaño se refiere al promedio de porcentaje de curación en la rama control (30,1%), de los estudios clínicos revisador por Bolton L *et al.* el año 2014 [39]. Dichos grupos controles fueron tratados con los procedimientos estándares para la curación de pie diabético [40]–[43]. Esto da un tamaño aproximado total de 98 individuos, lo que significa 49 por cada uno de los dos grupos.

Nota aclaratoria:

Finalmente para la ejecución del estudio clínico, se dejó estipulado en la última versión del protocolo y en la enmienda No. 4 del 11 de noviembre de 2016, una muestra total de 90 pacientes divididos en dos grupos de 45, ya que manteniendo la potencia y significancia estadística, dicho factor se mantenía acorde, y porque el comité de ética había autorizado inicialmente esta cifra para el número de sujetos de investigación del estudio).

Randomización

Los productos se administraron a través de un diseño experimental controlado, aleatorizado, paralelo, abierto y comparativo. La aleatorización se hizo según instructivo para Randomización, asignando números de manera

aleatoria, para ello se utilizó la aplicación disponible en www.randomization.com. Los 90 pacientes fueron divididos en 2 grupos paralelos de 45 individuos cada uno y recibieron la medicación del estudio como se describe a continuación:

Tabla 1. TABLA DE TRATAMIENTOS

GRUPO	TRATAMIENTOS
A (n = 45)	CONTROL Pié enfermo: Tratamiento convencional: procedimientos convencionales de curación (standard of care) + apósitos convencionales.
B (n = 45)	PARCHE MUCIDERM® Pié enfermo: Tratamiento de prueba: procedimientos convencionales de curación (standard of care) + parche con formulación. Pie Sano o Zona sana de Pié enfermo: Parche con Formulación. Para evaluación de eventos adversos

Para la evaluación de la eficacia clínica de la medicación del estudio, los pacientes fueron controlados 2 ó 3 veces por semana (al menos una vez cada 7 días), según lo estipula el protocolo GES de Curación Avanzada para Úlcera de pie diabético y tanto los hallazgos clínicos como la evolución de los pacientes quedaron registrados en las Hojas Clínicas (CRF) Anexos I al IV del protocolo, (Apéndice 3, Anexos I-IV del presente escrito).

Cada paciente recibió el tratamiento por una enfermera y un técnico en enfermería en cada visita de control, según la lista de aleatorización y bajo el

control del monitor del estudio. El paciente fue instruido para llamar al CQF y/o al monitor clínico cuando si se presentaba alguna dificultad. Era responsabilidad del médico la incorporación de los pacientes al estudio, o en su defecto, se estudia caso a caso, cada paciente, por su historial clínico para ver si puede ser incorporado al estudio o no.

Los siguientes procedimientos son llevados a cabo en cada una de estas Etapas:

- a) Evaluación de la intensidad/severidad de la herida.
- b) Evaluación de cualquier evento adverso que el paciente haya experimentado desde la aplicación del producto .
- c) Evaluación de cualquier evento adverso que el paciente haya experimentado desde la etapa de selección.
- d) Recolección y registro de datos clínicos del paciente durante todo el periodo de seguimiento, basado en los controles de rutina.

Al completar el estudio, todos los pacientes recibieron una evaluación final. Si en cualquier momento durante el transcurso del estudio, un paciente abandona el estudio tempranamente, el investigador determina la causa por la cual el paciente abandonó el estudio y completa todos los estudios requeridos. El investigador debe determinar el estado de salud del paciente al finalizar oficialmente el estudio.

4.6 Características del estudio

Este fue un Estudio Clínico Fase I-II, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos-controlado.

4.7 Controles y criterios de evaluación:

Para la evaluación de la eficacia clínica de la medicación del estudio, los pacientes fueron controlados cada 7 días, o según lo estipule el protocolo GES de Curación Avanzada para Úlcera de Pie Diabético, y tanto los hallazgos clínicos como la evolución de los pacientes quedan registrados en las Hojas Clínicas de Ingreso, Salida del Estudio y en las Hojas Clínicas de Seguimiento, además de un registro fotográfico (Anexos I y II).

5. Competencias adquiridas

En el cumplimiento de los objetivos de la actividad formativa equivalente, se adquirieron las siguientes competencias:

1. Comprensión de los lineamientos para la Buena Práctica Clínica (GCP) y la evaluación de fármacos (certificación en GCP).

Actividad realizada: En este punto, se desarrollaron dos actividades. Inicialmente, el curso en “Protección de los participantes humanos en investigación” del N.I.H. (National Institute Health, Figura 2) y posteriormente la realización del curso Good Clinical Practice del NIDA Clinical Trial Network (Figura 3). De ambas actividades, se obtuvieron las respectivas certificaciones, que avalan los puntos a tener en cuenta al participar en el desarrollo de un estudio clínico. Dichos cursos, están diseñados en formatos de módulos, para obtener a partir de ellos el conocimiento en aspectos básicos de los estudios clínicos, como el proceso de Consentimiento informado, políticas de confidencialidad, seguridad de los participantes y eventos adversos, documentación, roles y responsabilidad de los ejecutores del estudio clínico. Al final de cada módulo se procedió a evaluar los aspectos estudiados.

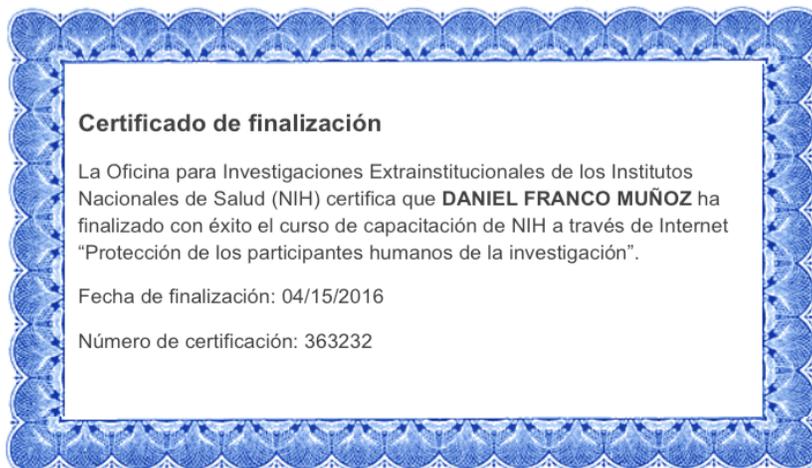


Figura 2. Certificado de curso "Protección de los participantes humanos de la investigación" (NIH)



Figura 3. Certificado en buenas prácticas clínicas

2. Conocimiento en la realización de protocolos de estudios clínicos, enmiendas, memorándum y anexos.

Actividad realizada: Durante la práctica desarrollada en la actividad formativa equivalente, este autor participó como supervisor médico y co-coordinador en el desarrollo de los siguientes documentos que se detallan en el Apéndice 1 (Actividades desarrolladas por el autor del presente documento durante su participación en el estudio clínico):

- I. Elaboración Carta Instructiva No. 001 (Dudas de los supervisores médicos de los centros de investigación sobre los participantes en el estudio).
- II. Enmienda al protocolo del 26 de marzo de 2016 (Fecha de iniciación de la elaboración del documento: 07 de marzo de 2016).
- III. (Investigator's Brochure) Folleto del Investigador, Versión 1.0, iniciado el 28 de marzo de 2016 y revisado y aprobado en Abril de 2016.
- IV. Creación del POE (Procedimiento Operativo estandarizado para reporte de Eventos Adversos) entre el 13 y 20 de abril de 2016.
- V. Modificación del documento REG-17 Eventos adversos esperados (23 de mayo de 2016).
- VI. Memorandum No. 1: Progresión de la enfermedad (31 de mayo de 2016)

- VII. Modificación del anexo V- Hoja clínica de salida de pacientes (22 de junio de 2016).
 - VIII. Modificación Anexo I – Hoja clínica de ingreso (27 de julio de 2016).
 - IX. Elaboración formato CAPA (Corrective and Preventive Actions) No. 1- Modificación de diseño del estudio (08 de noviembre de 2016).
 - X. Redacción Enmienda No. 4 de noviembre de 2016, nueva versión del protocolo de estudio clínico.
 - XI. Elaboración formato CAPA (Corrective and Preventive Actions) No. 2- Violación a criterio de inclusión (edad) (24 de abril de 2017).
3. Entrenamiento al personal encargado de procedimientos y apoyo en los centros de investigación, en aspectos relacionados al ensayo clínico y a las buenas prácticas clínicas.

Previa apertura en los últimos centros de investigación que se integraron al estudio clínico, tras la realización de enmiendas al protocolo y nuevas versiones o por adiciones o anexos en la documentación, el personal clínico de procedimientos y apoyos (Técnicos en enfermería y enfermería Universitaria) recibían entrenamiento en los siguientes aspectos:

- a. Buenas practicas clínicas (historia y normativa local e internacional).
- b. Presentación del protocolo del estudio clínico (se adicionaron las modificaciones en caso de haberse presentado) y proceso de consentimiento informado.
- c. Diligenciamiento de la documentación correspondiente al estudio, principalmente en CRF y el proceso de reporte de eventos adversos (*case report form*).

De acuerdo a los registros de reuniones que reposan en los archivos digitales y físicos del Trial Master File (Carpeta maestra del estudio), se registraron entrenamientos en los aspectos ya explicitados. Dichos entrenamientos fueron exclusivamente en los centros de investigación pertenecientes a los de la zona sur de la Región Metropolitana de Santiago, específicamente los correspondientes a los CESFAM Cóndores de Chile, Orlando Letelier, Carlos Lorca y Santa Laura (Municipalidad de El Bosque) y los CESFAM Barros Luco y Recreo (Municipalidad de San Miguel). Las fechas y procedimientos se detallan en la Tabla 2:

Tabla 2. Registros de Entrenamiento a personal encargado de apoyo y procedimientos de los centros de investigación del estudio clínico

FECHA	CENTRO DE INVESTIGACIÓN	TEMAS
21/abril/16	CESFAM Cóndores de Chile, O. Letelier y Carlos Lorca (TENS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolo de estudio clínico Versión 5.0. ▪ Proceso de Consentimiento Informado. ▪ Eventos adversos.
27/abril/16	CESFAM O. Letelier (Enfermera Universitaria)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolo de estudio clínico Versión 5.0. ▪ Proceso de Consentimiento Informado. ▪ Eventos adversos.
23/junio/16	CESFAM Barros Luco y CESFAM Recreo (TENS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buenas Prácticas Clínicas ▪ Protocolo de estudio clínico Versión 5.0 ▪ Diligenciamiento de los CRF'S
14/julio/16	CESFAM Recreo (TENS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normas de curación en pie diabético (Ministerio de Salud).
08/nov/16	CESFAM Recreo y Barros Luco (TENS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enmiendas de la nueva versión del protocolo de estudio clínico
16/enero/17	CESFAM Santa Laura (TENS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buenas prácticas clínicas. ▪ Protocolo de estudio clínico Versión 5.0. ▪ Diligenciamiento de los CRF'S.
08/feb/17	CESFAM Recreo (TENS, nuevo personal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buenas prácticas clínicas. ▪ Protocolo de estudio clínico Versión 5.0. ▪ Diligenciamiento de los CRF'S.
23/feb/17	CESFAM Santa Laura (TENS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolo de estudio clínico Versión 6.0. ▪ Proceso de Consentimiento Informado. ▪ Eventos adversos.

4. Realización de visitas de monitoreo, junto al monitor clínico, a los centros de investigación, y visitas de presentación de informes a los comité de ética.

Las visitas de monitoreo se llevaron a cabo de forma planificada y programada con el personal de cada centro de investigación, y se realizaron los siguientes procedimientos:

- a) Recepción de los CRF (Case Report Form, carpeta del caso ingresado) de un paciente que ya ha salido del estudio, bien sea por mejoría del cuadro, involución, presencia de reacción adversa asociada al medicamento o abandono del estudio.
- b) Entrega de materiales: En cada visita de monitoreo, se procedía a hacer entrega de material necesario para la ejecución del estudio clínico, como carpetas, materiales de curación, entre otros.
- c) Reuniones en los centros de investigación con Directores Médicos y personal general del estudio clínico: En cada modificación o enmienda del protocolo del estudio clínico, se procedió a realizar reuniones con los directores y supervisores de cada centro de investigación para dar a conocer dicho contenido.
- d) Presentaciones ante el comité de ética: En la enmienda 4 del protocolo, donde se desarrollaron algunas modificaciones en el diseño del estudio,

se acudió en compañía del monitor clínico, para presentar las modificaciones realizadas al protocolo del estudio.

En el apéndice 1 se detallan cada una de las visitas y reuniones que se llevaron a cabo por parte del autor del presente documento, desde el momento en que se incluyó como personal del estudio clínico a la fecha.

5. Criterio en la determinación de seriedad en eventos adversos.

La determinación de seriedad en eventos adversos fue un aspecto de permanente evaluación en el desarrollo del estudio clínico. De acuerdo a la normativa vigente nacional e internacional, los eventos adversos serios relacionados o inesperados son aquellos en los que se registra alguna o algunas de las siguientes situaciones: aquellas que implican una amenaza para la vida del sujeto de investigación, fallecimiento, incapacidad significativa o permanente, hospitalización inicial o prologada o anomalía congénita. cabe aclarar, que dentro de los sujetos de investigación, que se reclutaron hasta la fecha de elaboración del presente documento, y que se tenían con datos completos para análisis estadísticos, no se registró ningún evento adverso serio relacionado o inesperado.

Sin perjuicio de lo anterior, se ha registrado en los informes y reportes del estudio clínico, la presencia de 13 (trece) casos de eventos adversos no serios que se definen a continuación:

Tabla 3. Relación del Sujeto de investigación, centro de investigación, tipo de tratamiento, evento adverso reportado y su severidad:

ID	CENTRO	TRATAMIENTO	EVENTO ADVERSO*	SEVERIDAD
3	CONDORES	CONVENCIONAL	INFECCION	MODERADA
6	CONDORES	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA
12	CONDORES	CONVENCIONAL	INFECCION	MODERADA
16	O. LETELIER	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA
18	LORCA	CONVENCIONAL	INFECCION	MODERADA
19	CONDORES	CONVENCIONAL	INFECCION	MODERADA
21	LORCA	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA
22	CONDORES	MUCIDERM®	DOLOR	LEVE
24	RECREO	MUCIDERM®	DOLOR	LEVE
29	RECREO	MUCIDERM®	DOLOR	LEVE
31	RECREO	MUCIDERM®	DOLOR	LEVE
41	BARROS	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA
47	CONDORES	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA

* Dichos eventos adversos (infección y dolor) se presentaron en la zona de lesión por úlcera de pie diabético.

A partir de esta tabla, se determinan que de los 13 (trece) eventos adversos reportados, 4 (cuatro) corresponden al tratamiento convencional y 9 (nueve) al tratamiento con MUCIDERM®. Igualmente, 9 (nueve) corresponden a infección de la zona de lesión cuya severidad se determinó como moderada, y 4 (cuatro) a dolor que fue clasificada como de severidad leve. Vale también recalcar que la clasificación de la severidad del evento adverso se basó en lo estipulado en el Procedimiento Operativo estándar 22 (POE-22).

Tabla 4. Relación entre el tipo de tratamiento, evento adverso, severidad y acción tomada.

ID	TRATAMIENTO	EVENTO ADVERSO	SEVERIDAD	ACCION TOMADA
3	CONVENCIONAL	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL
6	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL
12	CONVENCIONAL	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL
16	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL Y TÓPICO
18	CONVENCIONAL	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL Y TÓPICO
19	CONVENCIONAL	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL
21	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL
22	MUCIDERM®	DOLOR	LEVE	DISCONTINÚA EL ESTUDIO.
24	MUCIDERM®	DOLOR	LEVE	DISCONTINÚA EL ESTUDIO
29	MUCIDERM®	DOLOR	LEVE	DISCONTINÚA EL ESTUDIO
31	MUCIDERM®	DOLOR	LEVE	DISCONTINÚA EL ESTUDIO
41	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL
47	MUCIDERM®	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, ANTIBIOTICO ORAL

De acuerdo a la Tabla 4, los eventos adversos correspondientes a infección fueron manejados con tratamiento antibiótico oral y/o tópico, y en el evento adverso correspondiente a dolor, la única acción tomada fue la discontinuación del estudio. En este punto, se menciona nuevamente que de acuerdo a lo estipulado en el Procedimiento Operativo Estandarizado 22 (POE-22), el manejo clínico de los eventos adversos, correspondió al personal médico del

centro de investigación donde este haya sido reportado, con la correspondiente aprobación de la Investigadora Clínica ó el Supervisor Médico del equipo de ejecución del estudio clínico (autor del presente documento). El estado final de cada paciente que describió un evento adverso durante el desarrollo de estudio, se observa en la Tabla 5

Tabla 5. Tabla de resultado posterior al manejo del evento adverso:

ID	EVEN TO ADVERSO	SEVERIDAD	ACCION TOMADA	RESULTADO
3	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	RESUELTO
6	INFECCION	MODERADA	DISCONTINÚA EL ESTUDIO, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	RESUELTO
12	INFECCION	MODERADA	SALIDA DEL ESTUDIO	RESUELTO
16	INFECCION	MODERADA	DISCONTINUA EL ESTUDIO, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	RESUELTO
18	INFECCION	MODERADA	DISCONTINUA EL ESTUDIO, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	RESUELTO
19	INFECCION	MODERADA	DISCONTINUA EL ESTUDIO, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	RESUELTO
21	INFECCION	MODERADA	DISCONTINUA EL ESTUDIO, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	RESUELTO
22	DOLOR	LEVE	DISCONTINÚA EL ESTUDIO.	RESUELTO
24	DOLOR	LEVE	DISCONTINÚA EL ESTUDIO	RESUELTO
29	DOLOR	LEVE	DISCONTINÚA EL ESTUDIO	RESUELTO
31	DOLOR	LEVE	DISCONTINÚA EL ESTUDIO	RESUELTO
41	INFECCION	MODERADA	DISCONTINUA EL ESTUDIO, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	RESUELTO
47	INFECCION	MODERADA	DISCONTINUA EL ESTUDIO, TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	RESUELTO

6. Apoyo en el desarrollo de reportes durante el desarrollo del estudio clínico, en particular informes de seguridad y eficacia.

Desde el momento de la inserción al estudio clínico a la fecha, en conjunto con el monitor clínico y con la evaluación del investigador principal, se han desarrollado los siguientes informes:

- Informe de monitoreo 2: realizado el 29 de julio de 2016:
- Reporte preliminar de estudio clínico (eficacia y seguridad): realizado en diciembre 2016.
- Reporte exclusivo de seguridad (DSUR)

Cómo se detalla en el apéndice 1 (Actividades realizadas por el autor del presente documento en la participación en el estudio clínico), en resumen, las actividades de apoyo al monitor clínico en la ejecución de dichos informes corresponde a:

- Recepción de los formularios de reporte de caso (CRF's).
- Tabulación de datos de los formularios de reporte de caso (CRF's) recepcionados.
- Reuniones internas del equipo de ejecución y coordinación del estudio para determinar el avance del estudio.

- Rastrear (“Trackear”) información faltante, inconclusa o incongruente de las fichas clínicas y los registros clínicos en general
- Finalmente apoyar la ejecución de los informes y reportes, bajo la responsabilidad del monitor clínico.

7. Capacidad en el manejo de los registros (soportes del estudio) velando por el cumplimiento de los estándares internos y la normativa vigente.

Se protocolizó el manejo de los registros, documentos y actividades en lo relacionado a los aspectos normativos, científicos, aspectos financieros y cualquier otro documento que estuviese relacionado al estudio clínico. En este aspecto, el monitor clínico desarrolló un esquema de registro (Clinical Master Trial, ver apéndice 2) en el que se archivó de manera ordenada y segura, la documentación importante, velando así por su seguridad y confidencialidad.

8. Presentación ante los entes regulatorios o instancias científicas de los aspectos relacionados al estudio clínico.

El equipo integrado por el investigador principal, el monitor clínico y el supervisor médico acudieron a comités de ética Norte y Sur, para presentar

informes preliminares y enmiendas al protocolo, según lo estipulado en la norma.

Este estudio ha sido presentado a la comisión evaluadora de la Actividad Formativa Equivalente y en el congreso de la Sociedad de Farmacología de Chile (SOFARCHI) en la modalidad póster (ver apéndice 4, Presentación Congreso anual de la Sociedad de Farmacología de Chile).

6. CONCLUSIONES DE LA ACTIVIDAD FORMATIVA EQUIVALENTE

Este novedoso formato de trabajo de grado, avalado por el Reglamento Interno de la Escuela de Postgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, conocido como Actividad Formativa Equivalente (AFE), es pionero tanto en su ejecución como en su evaluación, y la primera conclusión satisfactoria, es el hecho de haberse llevado a cabo entre el Director de Tesis, la Comisión Evaluadora del mismo, y el autor, la tarea de darle forma y sentido a dicho tipo de trabajo de grado, para que sea la base para el desarrollo de otros proyectos, en que se pretenda aplicar un ejercicio práctico en las distintas profesiones del campo médico-científico.

Para este caso en particular, mi desempeño en el rol de tesista de un trabajo de grado (AFE), consistió en tomar la posición de supervisor médico y co-coordinador logístico, y fui incluido en el equipo de trabajo de un grupo que lleva a cabo un ensayo clínico fase I – II (de seguridad y eficacia).

A partir de esto, puedo concluir de esta actividad que:

1. En el campo médico-científico, es bastante importante e interesante, el conocimiento de los procesos experimentales que se llevan a cabo en la elaboración de un producto o dispositivo que pretende ser usado en seres humanos, y que dicha complejidad conlleva a adentrarse en

cada uno de sus procesos y etapas de estudio; y que la comprensión de dichos lineamientos son trascendentales para quienes pretenden continuar labores profesionales en el área de los ensayos clínicos.

2. La planificación, la organización y el trabajo en equipo (junto al investigador principal, el monitor clínico y el equipo de procedimientos), es crucial para el desarrollo de este tipo de trabajos de arduos y largos procesos, y que de esta forma, pueda ser llevada a buen término su ejecución.
3. Recordar que para llegar a las regulaciones y normativas actuales (nacionales e internacionales) la humanidad pasó por una serie de situaciones históricas dolorosas, donde no se veía valorada la integridad de las personas, pero que dichos acontecimientos llevaron a la reflexión al mundo médico-científico y general, y actualmente, garantizar la seguridad del sujeto de investigación que voluntariamente participa es lo prioritario, tanto desde el punto de vista ético como legal.
4. Continuar la inacabable formación en la ciencia médica, ampliando conceptos, mecanismos y estudios que generan nuevas fuentes de

conocimiento y nuevos retos, en el constante afán de buscar cada día, nuevas opciones terapéuticas para situaciones tan prevalentes y frecuentes, como son las complicaciones crónicas de la *Diabetes Mellitus*.

5. Y finalmente, integrar el proceso de aprendizaje en el desarrollo de estudios clínicos, el trabajo en equipo con responsabilidad, el respeto a los lineamientos éticos que conllevan a salvaguardar a las personas y la satisfacción de la constante formación académica, para desarrollar diferentes mecanismos que contribuyan a mejores condiciones de vida en la sociedad actual.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Bus, S.A., R., Waajman, Arts, Mark, Haart, Mirjam De, Busch-Westbroek, Tessa, Van Baal and F. Nollet, "Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: A multicenter randomized controlled trial," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 12, pp. 4109–4116, 2013.
- [2] M. Kerr, G. Rayman, and W. J. Jeffcoate, "Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England," *Diabet. Med.*, vol. 31, no. 12, pp. 1498–1504, 2014.
- [3] I. Aburto and P. Morgado, "Curación avanzada de las úlceras del pie diabético," pp. 1–52, 2005.
- [4] V. Bianchi and P. Morgado, "NORMA CLINICA: Manejo Integral del Pie Diabético," pp. 1–38, 2006.
- [5] W. Kerner and J. Brückel, "Definition , Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus.," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, pp. 384–386, 2014.
- [6] H. Dogan, E. Harman, H. Kocoglu, and G. Sargin, "Can metabolic control variables of diabetic patients predict their quality of life?," *J. Am. Soc. Hypertens.*, vol. 10, no. 1, pp. 81–88, 2016.
- [7] "Standards of Medical Care in Diabetes 2014," *Am. Diabetes Assoc.*, vol. 37, pp. 14–80, 2014.
- [8] L. Yan *et al.*, "Prevalence of dyslipidemia and its control in type 2 diabetes : A multicenter study in endocrinology clinics of China," *J. Clin. Lipidol.*, vol. 10, no. 1, pp. 150–160, 2016.
- [9] Y. Rochlani, N. V. Pothineni, and J. L. Mehta, "Metabolic Syndrome : Does it Differ Between Women and Men?," pp. 329–338, 2015.
- [10] H. E. Resnick and B. V Howard, "Diabetes and Cardiovascular Disease," *Annu. Rev. Med*, no. 53, pp. 245–67, 2002.
- [11] M. Kozakova and C. Palombo, "Diabetes Mellitus Arterial Wall and Cardiovascular Risk Assessment," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2016.
- [12] A. I. Vinik and A. Mehrabyan, "Diabetic neuropathies," vol. 88, pp. 947–

999, 2004.

- [13] J. L. Edwards, A. M. Vincent, H. T. Cheng, and E. L. Feldman, "Pharmacology & Therapeutics Diabetic neuropathy: Mechanisms to management," vol. 120, pp. 1–34, 2008.
- [14] A. Tuttolomondo, C. Maida, and A. Pinto, "Diabetic Foot Syndrome as a Possible Cardiovascular Marker in Diabetic Patients," *J. Diabetes Res.*, vol. 2015, 2015.
- [15] W. S. Joseph and B. A. Lipsky, "Medical therapy of diabetic foot infections," *YMVA*, vol. 52, no. 3, p. 67S–71S, 2010.
- [16] K. V. Kavitha, S. Tiwari, V. B. Purandare, S. Khedkar, S. Sameer, and A. G. Unnikrishnan, "Choice of wound care in diabetic foot ulcer : A practical approach," *World J. Diabetes*, vol. 5, no. 4, pp. 546–556, 2014.
- [17] R. G. Frykberg and D. Moines, "Diabetic Foot Ulcers : Pathogenesis and Management," *Am. Fam. Physician*, vol. 66, no. 9, pp. 1655–1662, 2002.
- [18] *Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2, ALAD Asociación latinoamericana de diabetes, 2015.* .
- [19] J. J. Van Netten *et al.*, "Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes : a systematic review," *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 32, no. 1, pp. 84–98, 2016.
- [20] K. Markakis, F. L. Bowling, and A. J. M. Boulton, "The diabetic foot in 2015 : an overview," vol. 32, pp. 169–178, 2016.
- [21] S. A. V. Van Asten, J. La Fontaine, E. J. G. Peters, K. Bhavan, P. J. Kim, and L. A. Lavery, "The microbiome of diabetic foot osteomyelitis," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 35, no. 2, pp. 293–298, 2016.
- [22] I. Uckay, D. Lew, B. A. Lipsky, and J. Aragon, "International Journal of Infectious Diseases Diabetic foot infections : what have we learned in the last 30 years ?," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 40, pp. 81–91, 2015.
- [23] R. O. Forsythe, J. Brownrigg, and R. J. Hinchliffe, "Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot," *Diabetes, Obes. Metab.*, pp. 1–10, 2014.
- [24] S. Namgoong, S. Jung, S. Han, S. Jeong, E. Dhong, and W. Kim, "Risk

- factors for major amputation in hospitalised diabetic foot patients,” *Int. Wound J.*, vol. 13, no. 1, pp. 13–19, 2016.
- [25] L. R. Braun, W. A. Fisk, H. Lev-Tov, R. S. Kirsner, and R. R. Isseroff, “Diabetic Foot Ulcer : An Evidence-Based Treatment Update,” *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 15, no. 3, pp. 267–281, 2014.
- [26] J. L. Diaz, J. C. Aguirre, G. Mejía, and E. Martínez, “Reproducción y Genética del Caracol Terrestre ‘ *Helix aspersa* ,” *Rev. CES Med. Vet. y Zotec.*, vol. 2, num 2, pp. 78–88, 2007.
- [27] Abad., “Therapeutic and cosmetic compositions for treatment of skin,” vol. 92, no. 2, 1996, pp. 141–151.
- [28] M. A. González, M. P. Egaña, and N. Muñoz, “Crema de caracol para tratamiento coayudante de cicatrices de quemaduras e injertos,” 2000.
- [29] M. J. •Sznitowska, “The effect of vehicle on allantoin penetration into human skin from an ointment for improving scar elasticity.,” *Pharmazie.*, vol. Mar;43(3):, 1988.
- [30] S. Denda, M. Denda, K. Inoue, and T. Hibino, “Glycolic acid induces keratinocyte proliferation in a skin equivalent model via TRPV1 activation,” *J. Dermatol. Sci.*, vol. 57, no. 2, pp. 108–113, 2010.
- [31] M. Brennan, G. Young, and D. Declan, “Topical preparations for preventing stretch marks during pregnancy,” *cochrane Libr.*, vol. 12, no. 11, 2012.
- [32] A. C. de Groot, “Propolis: A Review of Properties, Applications, Chemical Composition, Contact Allergy, and Other Adverse Effects,” *Dermatitis*, vol. 24, no. 6, pp. 263–282, 2013.
- [33] V. D. Wagh, “Propolis : A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials,” *Adv. Pharmacol. Sci.*, vol. 2013, 2013.
- [34] F. R. Henshaw *et al.*, “Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study,” *J. Diabetes Complications*, vol. 28, no. 6, pp. 850–857, 2014.
- [35] S. V McLennan *et al.*, “The anti-inflammatory agent Propolis improves

- wound healing in a rodent model of experimental diabetes.,” *Wound Repair Regen.*, vol. 16, no. 5, pp. 706–13, 2008.
- [36] N. Akhtar, S. U. Z. Zaman, B. A. L. I. Khan, M. N. Amir, and M. A. L. I. Ebrahimzadeh, “Calendula Extract: Effects on mechanical parameters if human skin,” *Acta Pol. Pharm.*, vol. 68, no. 5, pp. 693–701, 2011.
- [37] M. Buzzi, F. De Freitas, M. D. B. Winter, M. Doctor, and S. A. Bioativos, “Therapeutic effectiveness of a,” *J. Wound Care*, vol. 25, no. 12, 2016.
- [38] M. Buzzi, F. de Freitas, and M. Winter, “A Prospective, Descriptive Study to Assess the Clinical Benefits of Using Calendula officinalis Hydroglycolic Extract for the Topical Treatment of Diabetic Foot Ulcers,” *Ostomy Wound Manag.*, vol. 28, no. 1, pp. 7–13, 2016.
- [39] L. L. Bolton, “Quality Randomized Clinical Trials of Topical Diabetic Foot Ulcer Healing Agents,” *Adv. Wound Care*, vol. 5, no. 3, pp. 137–147, 2016.
- [40] S. N. Zykova, K. A. Balandina, N. V. Vorokhobina, A. V. Kuznetsova, R. Engstad, and T. A. Zykova, “Macrophage stimulating agent soluble yeast β -1,3/1,6-glucan as a topical treatment of diabetic foot and leg ulcers: A randomized, double blind, placebo-controlled phase II study,” *J. Diabetes Investig.*, vol. 5, no. 4, pp. 392–399, 2014.
- [41] V. R. Driver, J. Hanft, C. P. Fylling, and J. M. Beriou, “A Prospective, Randomized, Controlled Trial of Autologous Platelet-Rich Plasma Gel for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers,” *Ostomy. Wound. Manage.*, vol. 52, no. 6, pp. 68–87, 2006.
- [42] V. Viswanathan, S. Madhavan, S. Rajasekar, S. Chamukuttan, and R. Ambady, “Urban-rural differences in the prevalence of foot complications in South-Indian diabetic patients,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 3, pp. 701–703, 2006.
- [43] T. J. Wieman, Y. K. Mercke, P. B. Cerrito, and S. W. Taber, “Resection of the metatarsal head for diabetic foot ulcers,” *Am. J. Surg.*, vol. 176, no. 5, pp. 436–441, 1998.

APENDICE 1: Actividades desarrolladas

ACTIVIDADES DESARROLLADAS POR EL AUTOR DEL PRESENTE DOCUMENTO DURANTE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO CLÍNICO

FECHA	ACTIVIDAD
04/mar/16	<ul style="list-style-type: none">• Presentación ante el Investigador Principal y Director de tesis A.F.E (Dr. Luis Quiñones S.)
07/mar/16	<ul style="list-style-type: none">• Presentación Protocolo de estudio clínico CQF-002-14 Versión 5.0 de marzo de 2016 (Versión en elaboración a esa fecha).
09/mar/16	<ul style="list-style-type: none">• Inicio curso “Protección de los participantes humanos de la investigación” del N.I.H.• Descripción del cargo y delegación de funciones (Supervisor médico) por parte del Monitor Clínico
11/mar/16	<ul style="list-style-type: none">• Elaboración Carta Instructiva No. 001 sobre dudas referidas por los supervisores médicos de los Centros de Investigación:<ul style="list-style-type: none">○ Inclusión de pacientes con Onicomycosis.○ Inclusión de pacientes postrados.○ Cambios terapéuticos de acuerdo a la zona del pie lesionada (dorsal o plantar)
14/mar/16	<ul style="list-style-type: none">• Ingreso de la nueva versión del protocolo 5.0 para aprobación a los comités de ética (Visita a las instalaciones del Servicio de Salud Metropolitano Sur y Norte).
16 – 27 /mar/16	<ul style="list-style-type: none">• Elaboración del documento Anteproyecto A.F.E para presentación a la comisión de evaluación de Magister en Farmacología, U. De Chile
28/mar/16 al 08/abr/16	<ul style="list-style-type: none">• Elaboración Folleto del Investigador (Investigator’s Brochure) Versión 1.0
08/abr/16	<ul style="list-style-type: none">• Visita a Servicio de Salud Metropolitano Sur (Extensión Centros de investigación, Municipalidad de San Miguel).
08/abr/16	<ul style="list-style-type: none">• Reunión junto a Monitor clínico “Reclutamiento personal encargado de apoyo” para los nuevos centros de investigación.

13 – 20 /abr/16	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración documento: Procedimiento Operativo Estandarizado (POE) para eventos adversos
21/abr/16	<ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento personal encargado de procedimientos y apoyos (TENS). • Centros de Investigación: <ul style="list-style-type: none"> ○ CESFAM Cóndores de Chile (Municipalidad de El Bosque). ○ CESFAM Orlando Letelier (Municipalidad de El Bosque). ○ CESFAM Carlos Lorca (Municipalidad de El Bosque) • Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Protocolo de estudio clínico Versión 5.0 ○ Proceso de Consentimiento Informado ○ Eventos adversos serios y No serios
26/abr/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita a los Servicios de Salud Metropolitano Norte y Sur para recibir la aprobación del comité de ética a la nueva versión del protocolo de estudio clínico
27/abr/16	<ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento personal encargado de procedimientos y apoyos (Enfermeras Universitarias). • Centro de Investigación: <ul style="list-style-type: none"> ○ CESFAM Orlando Letelier (Municipalidad de El Bosque). • Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Protocolo de estudio clínico Versión 5.0 ○ Proceso de Consentimiento Informado ○ Eventos adversos serios y No serios
11/may/16	<ul style="list-style-type: none"> • Visita a la Directora de la Corporación de Salud Municipal de San Miguel para ajustar temas logísticos en los nuevos centros de investigación que apoyarán el estudio clínico (Visitantes: Investigador Principal, Monitor Clínico y Supervisor médico del equipo de ejecución).
17/may/16	<ul style="list-style-type: none"> • Reunión equipo de ejecución de estudio clínico (Aprobación

	<p>Procedimiento Operativo estandarizado (POE) por parte del Investigador Principal).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visita a Centros de Investigación: CESFAM Cóndores de Chile, Orlando Letelier y Carlos Lorca (Municipalidad de El Bosque). <ul style="list-style-type: none"> ○ Motivo: Entrega del POE
19/may/16	<ul style="list-style-type: none"> • Visita a personal encargado de procedimientos y apoyo (TENS) <ul style="list-style-type: none"> ○ Centro de investigación: CESFAM Cóndores de Chile, O. Letelier y Carlos Lorca ○ Motivo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrega de material de curación. ▪ Entrega de documentación de CRF's
23/may/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modificación del documento "Formato REG-17 Eventos adversos esperados".
26/may/16	<ul style="list-style-type: none"> • Visita a personal encargado de procedimientos y apoyo (TENS) <ul style="list-style-type: none"> ○ Centro de investigación: <ul style="list-style-type: none"> ▪ CESFAM Barros Luco ▪ CESFAM Recreo ○ Motivo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrega de material de curación. ▪ Entrega de documentación de CRF's
31/may/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaboración del documento: Memorandum No. 1 Progresión de la enfermedad
31/may/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión equipo de Investigación. Tema: Evaluar la continuidad de los CESFAM Agustín Cruz de Independencia y Joan Alsina de San Bernardo.
03/jun/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprobación Memorandum No. 1: Progresión de la enfermedad
06/jun/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contacto vía telefónica por parte del monitor clínico al personal encargado de procedimientos y apoyo de los CESFAM Agustín Cruz (Municipalidad de Independencia) y Joan Alsina (Municipalidad de San

	Bernardo) para definir continuidad en el estudio clínico
15/jun/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita a CESFAM Orlando Letelier. ▪ Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inconvenientes en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes. ○ Considerar la posibilidad de realizar visitas domiciliarias debido al bajo número de pacientes reclutados. ○ Firmas anexos: Descripción de cargo y delegación de funciones (médicos y enfermeras) ○ Recordar los objetivos y el diseño del estudio clínico ○ Agradecimientos por la colaboración del personas encargado de procedimientos y apoyo. ○ Solicitud de material necesario. ○ Entrega de material solicitado. ○ Dudas sobre los POE ○ Modificación Memorandum No. 1 Progresión de la enfermedad. ○ Modificación en el CRF. Hoja de Salida ▪ Reunión con el patrocinador del estudio. ▪ Tema: <ul style="list-style-type: none"> ○ Extensión de contrato laboral a personal de CESFAM.
16/jun/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Registro Evento Adverso ID 16. (Reunión con Enfermera Universitaria CESFAM O. Letelier)
22/jun/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modificación del Anexo V. Hoja clínica de salida de pacientes
23/jun/16	<ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento personal encargado de procedimientos y apoyos (TENS). • Centros de Investigación: <ul style="list-style-type: none"> ○ CESFAM Recreo (Municipalidad de San Miguel).

	<ul style="list-style-type: none"> ○ CESFAM Barros Luco (Municipalidad de San Miguel). • Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Buenas prácticas clínicas ○ Protocolo de estudio clínico Versión 5.0 ○ Diligenciamiento de los CRF'S
30/jun/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita a CESFAM Cóndores de Chile. ▪ Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inconvenientes en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes. ○ Considerar la posibilidad de realizar visitas domiciliarias debido al bajo número de pacientes reclutados en el estudio. ○ Firmas anexos: Descripción de cargo y delegación de funciones (médicos y enfermeras) ○ Recordar los objetivos y el diseño del estudio clínico ○ Agradecimientos por la colaboración del personas encargado de procedimientos y apoyo. ○ Solicitud de material necesario. ○ Entrega de material solicitado. ○ Dudas sobre los POE ○ Modificación Memorandum No. 1 Progresión de la enfermedad. ○ Modificación en el CRF. Hoja de Salida
04/jul/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita para recepción de fichas clínicas (CRF's) Centros de investigación, Municipalidad de El Bosque.
05/jul/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formalización tema contractual, nuevo personal encargado de procedimientos y apoyo, CESFAM Barros Luco y Recreo (Municipalidad de San Miguel).
14/jul/16	<ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento personal encargado de procedimientos y apoyos

	<p>(TENS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centros de Investigación: <ul style="list-style-type: none"> ○ CESFAM Recreo (Municipalidad de San Miguel). • Tema: Normas de curación en pie diabético (Ministerio de Salud)
14/jul/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita a personal encargado de procedimientos y apoyo, CESFAM Barros Luco. ▪ Motivo de la visita: Entrega de insumos y trípticos de información (nuevo)
18/jul/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita a todos los CESFAM participantes del estudio clínico ▪ Motivo: Entrega de material de información del estudio (trípticos informativos) e insumos (materiales de curación y documentación)
25/jul/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión con el patrocinante del estudio ▪ Tema: Renovación contrato laboral TENS ▪ Reunión con el personal supervisor y Director Médico CESFAM Carlos Lorca ▪ Tema: Novedades contractuales y recordatorio respecto al estudio clínico en ejecución
27/julio/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modificación Anexo I Hoja Clínica de Ingreso
02 – 08 /ago/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estado de avance del estudio y modificación de documentos presentados al investigador principal.
09/ago/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión CESFAM Barros Luco ▪ Tema: Renuncia TENS Barros Luco
18/ago/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recepción de fichas clínicas (CRF's) Carlos Lorca y Cóndores de Chile.
22/ago/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inducción TENS Reemplazante Barros Luco
30/ago/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tabulación de datos CRF'S recepcionados. ▪ Solicitud de firmas de consentimiento informado a Directores Médicos

	<p>y enfermeras de CESFAM Cóndores de Chile y Carlos Lorca</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Firma de enfermeras en las fichas clínicas
01 – 07/ sep/ 16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recepción de fichas clínicas (CRF's) de todos los centros de investigación
12/sep/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tabulación de datos de los CRF's recepcionados la primera semana de septiembre.
28/sep/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión equipo de ejecución estudio clínico para realización de reporte interino de seguridad y eficacia.
29/sep/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resumen SOFARCHI – Congreso anual de farmacología.
30/sep/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recepción de fichas clínicas (CRF's) de todos los centros de investigación
06/oct/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presentación Instructivo 4, elaborado por Monitor clínico
07/oct/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recepción de imágenes fotográficas zonas lesionadas y evolución del paciente)
12/oct/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaboración informe de avance del estudio clínico (Para presentación ante el comité de ética y patrocinante)
18/oct/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presentación Memorandum No. 2, Elaborado por Monitor clínico
21/oct/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apoyo al Monitor clínico en la Elaboración de nueva versión de protocolo de estudio clínico (versión 6.0)
24/oct/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión Informe de avance de estudio clínico ▪ CESFAM: Carlos Lorca (Municipalidad de El Bosque).
08/nov/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reentrenamiento ▪ CESFAM: <ul style="list-style-type: none"> ○ CESFAM Barros Luco (Municipalidad de San Miguel) ○ CESFAM Recreo (Municipalidad de San Miguel) ▪ Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Enmiendas de la nueva versión del protocolo de estudio clínico.
08/nov/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaboración Formato CAPA 1, Modificación del estudio clínico.

09/nov/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita CESFAM Barros Luco y San Miguel ▪ Motivo: Recepción de CRF's y diligenciamiento de datos faltantes.
18/nov/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redacción informe al comité de ética
23/nov/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita a CESFAM Barros Luco y Recreo ▪ Motivo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entrega de material de curación, material de información y documentación. ○ Recepción de fichas clínicas (CRF's)
25/nov/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaboración análisis estadístico del estudio clínico
30/nov/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presentación en el Congreso Anual de Farmacología de la Sociedad de Farmacología de Chile
05/dic/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión equipo ejecutor del estudio clínico ▪ Tema: Evaluación eventos adversos
06/dic/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión en el Servicio de Salud Metropolitano Sur (Comité de ética para): <ul style="list-style-type: none"> ○ Protocolo de estudio clínico CQF-002-14 versión 6.0 diciembre/16 ○ Consentimiento informado versión 5.0 diciembre/16 ○ Anexo I-V hojas clínicas
06/dic/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión CESFAM Barros Luco ▪ Tema: Renuncia TENS Barros Luco
06/dic/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunión Equipo ejecutor de estudio clínico y patrocinante. ▪ Tema: Traslado TENS CESFAM Recreo (Municipalidad de San Miguel) a CESFAM Santa Laura (Municipalidad de El Bosque).
12/dic/16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Realización Reporte Seguridad y Eficacia estudio clínico
11/ene/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presentación avances del estudio clínico CESFAM Barros Luco y CESFAM Recreo de la Municipalidad de San Miguel a la directora de Salud.

12/ene/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presentación avances del estudio clínico CESFAM Cóndores de Chile, CESFAM Orlando Letelier y CESFAM Carlos Lorca de la Municipalidad de El Bosque a la directora de Salud.
16/ene/17	<ul style="list-style-type: none"> • Entrenamiento personal encargado de procedimientos y apoyos (TENS). • Centros de Investigación: <ul style="list-style-type: none"> ○ CESFAM Santa Laura (Municipalidad de El Bosque) • Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Buenas Prácticas Clínicas ○ Protocolo de estudio Versión 6.0 ○ Diligenciamiento CRF's
16/ene/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visita a CESFAM Santa Laura ▪ Motivo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entrega de material de curación, material de información y documentación.
30/ene/17 al 08/feb/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tomo cargo interino de Coordinador del Estudio Clínico (por 10 días) por vacaciones del Monitor Clínico. NOTA: De igual manera, continúo actividades propias que se describieron en la delegación de funciones. Entre las actividades desarrolladas están: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entrega de materiales de curación y materiales de información. ○ Recepción de fichas clínicas (CRF's) ○ Asignación de Número de identificación (ID) y tipo de tratamiento ○ Capacitación CESFAM Recreo (Municipalidad de San Miguel), nuevo personal de procedimientos ▪ Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Protocolo de estudio clínico Versión 6.0 ○ Proceso de Consentimiento Informado

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Eventos adversos serios y No serios
23/feb/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capacitación CESFAM Santa Laura (Municipalidad de El Bosque) • Temas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Protocolo de estudio clínico Versión 6.0 ○ Proceso de Consentimiento Informado ○ Eventos adversos serios y No serios
10/mar/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reunion equipo de ejecución de estudio clínico ▪ Motivo: Incorporación asistente de estudio clínico
13/mar/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tabulación de datos obtenidos a partir de los CRF's
13/mar/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trackear "rastrear" datos faltantes
19/mar/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recepción de fichas clínicas (CRF's) de los centros de investigación en ejecución del estudio clínico
20/mar/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presentación ante el equipo académico del Laboratorio de Carcinogénesis, Química y Farmacogenética de los datos y actividades llevados a cabo en el estudio clínico en el formato TESIS/A.F.E.
28/mar/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presentación ante la comisión evaluadora en la escuela de postgrados de la Universidad de Chile, de los datos y actividades llevados a cabo en el estudio clínico en el formato TESIS/A.F.E.
29/mar/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inicio curso "Good Clinical Practices" del NIDA Clinical Trials Network
11/abr/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reevaluación registros reportes eventos adversos
11 – 23 /abr/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaboración reporte exclusivo de seguridad DSUR.
24/abr/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaboración Formato CAPA 2
25/abr/17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tabulación de datos obtenidos a partir de los CRF's

APENDICE 2- Trial Master File

Carpeta Maestra del Estudio (Trial Master File)

SECCION	DOCUMENTO	Presente	N/A
1	DOCUMENTACION GENERAL DEL ESTUDIO		
1.1	Correspondencia Inicial Estudio Clínico	X	
1.1.1	Acuerdo de Confidencialidad / Acuerdo de no divulgación	X	
1.1.2	Carta de confidencialidad del Investigador Principal	X	
1.1.3	Convenio de Confidencialidad entre Patrocinante y CRO	X	
1.1.4	Convenio de Confidencialidad del Personal que participa en el Estudio	X	
1.1.5	Carta de conflicto de Interés del Investigador Principal y del Personal	X	
1.1.6	Declaración del investigador	X	
1.2	Contratos	X	
1.2.1	Contrato Maestro de Servicios	X	
1.2.2	Contrato del estudio (incluyendo número y tipo de contratos)	X	
1.2.3	Reclutamiento de personal	X	
1.2.4	Perfil de reclutamiento	X	
1.2.5	Certificaciones AFP – Salud	X	
1.2.6	Copia documento de identidad	X	
1.2.7	ANEXOS DE CONTRATO	X	
1.2.7.1	ANEXO I- Horario de trabajo	X	
1.2.7.2	ANEXO II- Descripción de cargo y delegación de funciones	X	
1.2.7.3	ANEXO III- Líneas de comunicación entre los participantes del estudio.	X	
1.2.8	Certificados de Prestadores de servicio de salud	X	
1.3.	Finanzas	X	
1.3.1.	Facturas y Boletas	X	
1.3.1.1	Boleta de Garantía Estudio clínico- Muciderm	X	
1.3.1.2	Pagos de insumos Muciderm	X	
1.3.1.3	Comprobantes de transacciones y transferencias	X	
1.3.2.	Otros aspectos financieros:	X	

1.3.2.1	Costos	X	
1.3.2.2	Cuantificación de insumos	X	
1.3.2.3	Solicitudes de compras	X	
1.3.2.4	Rendiciones	X	
1.4.	Autorizaciones / Certificaciones de las instalaciones y del personal	X	
1.4.1.	Certificados de las instalaciones de la sede fabricación del Producto de Investigación	X	
1.4.2.	Certificaciones del Personal en GCP	X	
1.5.	Curriculum´s Vitae (CVs)	X	
1.5.1	Investigador Principal	X	
1.5.2	Investigadora Clínica	X	
1.5.3	Co-investigadores	X	
1.5.4	Personal	X	

2	PROTOCOLOS Y ENMIENDAS DEL PROTOCOLO		
2.1	Protocolos de estudio clínico		
2.1.1	Protocolo de estudio clínico Versión 1.0 (dic-2014)	X	
2.1.2	Protocolo de estudio clínico Versión 2.0 (mar-2015)	X	
2.1.3	Protocolo de estudio clínico Versión 3.0 (jun-2015)	X	
2.1.4	Protocolo de estudio clínico Versión 4.0 (oct-2015)	X	
2.1.5	Protocolo de estudio clínico Versión 5.0 (mar-2016)	X	
2.1.6	Protocolo de estudio clínico Versión 6.0 (nov-2016)	X	
2.2	Enmiendas al protocolo		
2.2.1	Enmienda 1.0 del estudio clínico CQF-002-2014	X	
2.2.2	Enmienda 2.0 del estudio clínico CQF-002-2014	X	
2.2.3	Enmienda 3.0 del estudio clínico CQF-002-2014	X	
2.2.4	Enmienda 4.0 del estudio clínico CQF-002-2014	X	
2.3	Cartas de enmienda a Comité de Ética (zona norte, a Dr. Navarro)		
2.3.1	Carta de enmienda No. 1 del 12 de marzo de 2015	X	
2.3.2	Carta de enmienda No. 2 del 14 de septiembre de 2015	X	
2.3.3	Carta de enmienda No. 3 del 23 de marzo de 2016	X	
2.3.4	Carta de enmienda No. 4 del 11 de noviembre de 2016	X	
2.4	Cartas de enmienda a Comité de Ética (zona sur, a Dra. Rivera)		
2.4.1	Carta de enmienda No. 1 del 14 de marzo de 2015	X	
2.4.2	Carta de enmienda No. 2 del 23 de octubre de 2015	X	
2.4.3	Carta de enmienda No. 3 del 23 de marzo de 2016	X	

2.4.4	Carta de enmienda No. 4 del 11 de noviembre de 2016	X	
2.5	Solicitud de extensiones de centros de investigación		
2.5.1	Solicitud extensión Santa Laura CEEC Norte, Dr. Navarro (30 de diciembre de 2016)	X	
2.5.2	Solicitud extensión Santa Laura CEEC Sur, Dra. Rivera (30 de diciembre de 2016)	X	

3	COMITÉ DE ÉTICA		
3.1.	Consentimiento Informado		
3.1.1	Consentimiento informado Versión 1.0 (Nov.2014)	X	
3.1.2	Consentimiento informado Versión 2.0 (Mar.2015)	X	
3.1.3	Consentimiento informado Versión 3.0 (Jun.2015)	X	
3.1.4	Consentimiento Informado Versión 4.0 (Marzo 2016)	X	
3.1.5	Consentimiento Informado Versión 5.0 (Diciembre 2016)	X	
3.1.6	Instructivo 4- Obtención de consentimiento informado	X	
3.1.7	Consentimiento informado abreviado	X	
3.1.8	Información del consentimiento informado	X	
3.1.9	Requisitos de consentimiento informado por CEEC	X	
3.2	Cartas de aprobación de enmienda por parte del Comité de ética zona norte		
3.2.1	Carta de aprobación de enmienda No. 1	X	
3.2.2	Carta de aprobación de enmienda No. 2	X	
3.2.3	Carta de aprobación de enmienda No. 3	X	
3.2.4	Carta de aprobación de enmienda No. 4	X	
3.3	Cartas de aprobación de enmienda por parte del comité de ética zona sur		
3.3.1	Carta de aprobación de enmienda No. 1	X	
3.3.2	Carta de aprobación de enmienda No. 2	X	
3.3.3	Carta de aprobación de enmienda No. 3	X	
3.3.4	Carta de aprobación de enmienda No. 4	X	
3.4	Aprobación estudio clínico por parte de comité de ética		
3.4.1	Carta-Resolución aprobación estudio clínico Zona Norte (20 de enero de 2015)	X	

3.4.2	Carta-Resolución aprobación estudio clínico Zona Sur (4 de febrero de 2015)	X	
3.4.3	Carta de aprobación, extensión de estudio clínico, comuna de Independencia (09 de noviembre de 2015)	X	
3.4.4	Carta de aprobación, extensión de estudio clínico municipalidad de El Bosque (13 de octubre de 2015)	X	
3.4.5	Carta de aprobación, extensión de estudio clínico municipalidad de El Bosque (31 de agosto de 2015)	X	
3.4.6	Carta de aprobación, extensión de estudio clínico municipalidad de El Bosque y San Miguel (31 de marzo de 2016)	X	
3.4.7	Carta de aprobación, extensión de estudio clínico municipalidad de El Bosque Cesfam Santa Laura (20 de enero de 2017)	X	

4.	DOCUMENTACION CENTROS DE INVESTIGACION		
4.1	Cartas de presentacion del estudio clinico		
4.1.1	Carta de presentación del estudio clínico (13-enero-2015) Servicio Metropolitano Norte	X	
4.1.2	Carta de presentación del estudio clínico (Carta de Intención) (26-enero-2015) Servicio Metropolitano sur	X	
4.2	Carta de intencion		
4.2.1	Carta de Intención CESFAM Joan Alsina	X	
4.2.2	Carta de Intención CESFAM Cóndores de Chile	X	
4.2.3	Carta de Intención CESFAM Carlos Lorca	X	
4.2.4	Carta de Intención CESFAM O. Letelier	X	
4.2.5	Carta de Intención CESFAM Agustín Cruz Melo	X	
4.2.6	Carta de Intención CESFAM Recreo	X	
4.2.7	Carta de Intención CESFAM Barros Luco	X	
4.2.8	Carta de Intención CESFAM Santa Laura	X	

5	REGISTRO EXCLUSIVO EVENTOS ADVERSOS		
5.1	Documentación eventos adversos		
5.1.1	Formulario de eventos adversos	X	
5.1.2	Instructivo Eventos adversos esperados	X	
5.1.3	POE 22- Plan Operativo Estandar	X	

6.	DOCUMENTOS ANEXOS DEL ESTUDIO CLINICO		
6.1	Anexos de registros clínicos		
6.1.1	Ficha de registro de valoración de úlceras por pie diabético	X	
6.1.2	Clasificación clínica de úlceras por pie diabético	X	
6.2	Anexos de protocolo (versión 1.0 a 4.0)		
6.2.1	Anexo I. Hoja Clínica De Ingreso Y Salida De Pacientes Voluntarios.	X	
6.2.2	Anexo II. Hoja Clínica De Seguimiento Y Evaluación.	X	
6.2.3	Anexo III. Declaracion De Helsinky	X	
6.2.4	Anexo IV. Acuerdo Entre Investigadores Y El Patrocinador.	X	
6.2.5	Anexo V. Página De Contacto	X	
6.2.6	Anexo VI. Declaración De Helsinky	X	
6.2.7	Anexo VII. Consentimiento Informado	X	
6.2.8	Anexo VIII. Flujograma Del Estudio	X	
6.2.9	Anexo IX. Autorización Ética	X	
6.2.10	Anexo X. Curriculum Vitae Personal	X	
6.2.11	Anexo XI. Líneas De Comunicación	X	
6.2.12	Anexo XII. Descripción De Cargos Y Delegación De Funciones	X	
6.3	Anexos de protocolo (versión 5.0 y 6.0)		
6.3.1	ANEXO I – Hoja clínica de ingreso	X	
6.3.2	ANEXO II – Hoja clínica de seguridad 1	X	
6.3.3	ANEXO III – Hoja clínica de seguridad 2	X	
6.3.4	ANEXO IV – Hoja clínica de seguimiento y evaluación	X	
6.3.5	ANEXO V – Hoja clínica salida de pacientes voluntarios	X	
6.3.6	Anexo VI – declaración de helsinky	X	
6.3.7	Anexo VII – acuerdo entre investigador y Patrocinador	X	
6.3.8	Anexo VIII – contacto investigadores - patrocinantes	X	
6.3.9	Anexo IX – definición de eventos adversos	X	
6.3.10	Anexo X – formulario de consentimiento informado	X	
6.3.11	Anexo XI – flujograma del estudio	X	
6.3.12	Anexo XII – aprobación ética	X	
6.3.13	Anexo XIII – curriculums investigadores (resumen)	X	
6.3.14	Anexo XIV – líneas de comunicación entre los	X	

	participantes del estudio		
6.3.15	Anexo XV - descripción y delegación de funciones	X	
6.4	Instructivo de protocolos		
6.4.1	Instructivo 1 de protocolo: Registro fotográfico de heridas y solicitud de tratamiento.	X	
6.4.2	Instructivo 2 de protocolo: Seguimiento postprimera administración parche Muciderm	X	
6.4.3	Instructivo 3 de protocolo: Formato de eventos adversos	X	
6.4.4	Instructivo 4 de protocolo: Obtención de consentimiento informado	X	
6.4.5	Instructivo 5 de protocolo: Lista de pacientes en CESFAM	X	
6.5	Formatos de CRF		
6.5.1	FORMATO COMPLETO CRF Versión 1.0	X	
6.5.2	FORMATO COMPLETO CRF Versión 2.0	X	
6.5.3	FORMATO COMPLETO CRF Versión 3.0	X	
6.6	Circulares y memorandum		
6.6.1	Circular 1	X	
6.6.2	Memorandum No. 1 (11 de julio de 2016)	X	
6.6.3	Memorandum No. 2 (18 de octubre de 2016)	X	
6.7	Etiquetas		
6.7.1	Etiqueta ficha clínica	X	
6.7.2	Etiquetas cuadernillos de control	X	
6.8	Desviaciones al protocolo		
6.8.1	Desviación 1. Formulario CAPA No. 1	X	
6.8.2	Desviación 2. Formulario CAPA No. 2	X	
6.9	Notas de archivo		
6.9.1	Notas de archivo No. 001- RANDOMIZACION INICIAL	X	
6.9.2	Notas de archivo No. 002- Modificación RANDOMIZACION	X	
6.9.3	Notas de archivo No. 003- Modificación- Diseño del estudio clínico	X	
6.9.4	Notas de archivo 004. Codificación de resultados	X	
6.10	Material publicitario estudios clínicos	X	
7	EQUIPO DE ESTUDIO CLINICO		
7.1	Resumen ejecutivo equipo estudio clínico	X	
7.2	Descripción y delegación de funciones	X	

7.3	Organigrama	X	
7.4	Flujograma del estudio	X	
7.5	Informacion ejecutiva de estudio clinico	X	
7.6	Informes de procesos de atención		
7.6.1	Proceso de primera atención	X	
7.6.2	Proceso de continuacion de atenciones	X	
7.7	Entrenamientos		
7.7.1	Entrenamiento 1- buenas prácticas clínicas	X	
7.7.2	Entrenamiento 2- Protocolo de estudio clínico	X	
7.7.3	Entrenamiento 3- actualización crf	X	
7.8	Cronograma de actividades – Gantt	X	
7.9	Guías, consultas y recepciones		
7.9.1	Guías de despacho	X	
7.9.2	Guías de recepción	X	
7.9.3	Guías de monitorizacion	X	
7.9.4	Consultas a supervisores médicos	X	
7.9.5	Reconciliaciones semanales	X	

8	SUMINISTROS		
8.1	Suministros relacionados con el estudio		
8.1.1	Formulación del Gel y características del producto	X	
8.1.2	Registro de inventarios Muciderm	X	
8.1.3	Cálculo de parches Muciderm	X	
8.1.4	Contabilización de producto en investigación e insumos	X	
8.1.5	Registo de temperaturas	X	

9	INFORMACION DE CENTROS DE INVESTIGACION		
9.1	Carta de aprobación de directores medicos de centros de investigacion	X	
9.1.1	Carta aprobación Director Médico CESFAM J. Alsina	X	
9.1.2	Carta aprobación Director Médico CESFAM Cóndores	X	
9.1.3	Carta aprobación Director Médico CESFAM C. Lorca	X	
9.1.4	Carta aprobación Director Médico CESFAM O. Letelier	X	
9.1.5	Carta aprobación Director Médico CESFAM A. Cruz	X	
9.1.6	Carta aprobación Director Médico CESFAM Recreo	X	
9.1.7	Carta aprobación Director Médico CESFAM Barros Luco	X	

9.1.8	Carta aprobación Director Médico CESFAM Sta. Laura	X	
9.2	Registros		
9.2.1	Registro de llamadas	X	
9.2.2	Resumen Datos de contactos Centros de investigación (teléfono, dirección, página web, FAX)	X	
9.2.3	Dashboard de Fotografías	X	
9.2.4	Registro de curaciones	X	
9.3	Correos electrónicos		
9.3.1	Correos electrónicos CESFAM J. Alsina	X	
9.3.2	Correos electrónicos CESFAM Cóndores de Chile	X	
9.3.3	Correos electrónicos CESFAM O. Lorca	X	
9.3.4	Correos electrónicos CESFAM Carlos Lorca	X	
9.3.5	Correos electrónicos CESFAM Agustín Cruz	X	
9.3.6	Correos electrónicos CESFAM Recreo	X	
9.3.7	Correos electrónicos CESFAM Barros Luco	X	
9.3.8	Correos electrónicos CESFAM Santa Laura	X	
10	INFORMACION DE SUJETOS DE INVESTIGACION		
10.1	Lista de pacientes reclutados en estudio clínico	X	
10.2	Instructivo- llamado telefónico a pacientes	X	
10.3	Formato despacho de fichas clínicas	X	
10.4	Formato despacho material de curaciones y tratamientos	X	
10.5	Registro de enrolamiento en el estudio (Ingreso y salida)	X	
11	EVENTOS ADVERSOS SERIOS E INESPERADOS		
11.1	Formulario de notificación de eventos adversos serios relacionados e inesperados (EASRI) nacionales en ensayos clínicos	X	
12	MONITORIZACION		
12.1	Informe de monitoreo		
12.1.1	Informe de monitoreo No. 1	X	
12.1.2	Informe de monitoreo No. 2	X	
12.1.3	Informe de monitoreo No. 3	X	
12.2	Carta de información		

12.2.1	Carta de información (Reporte preliminar No.1)	X	
12.3	Informe de reuniones y visitas		
12.3.1	Informe de reunión de reporte preliminar septiembre/16	X	
12.3.2	registros de visitas de monitorizacion	X	

13	REPORTE A INSTANCIAS CIENTÍFICAS		
13.1	Resumen a SOFARCHI (Sociedad de Farmacología de Chile)	X	

14	REFERENCIAS CIENTIFICAS PROTOCOLO		
14.1	Guías clínicas del Ministerio de Salud	X	
14.2	Literatura científica	X	

15	FOLLETO DEL INVESTIGADOR		
15.1	Investigator's Brochure Versión 1.0	X	
15.2	Investigator's Brochure Version 2.0	X	

16	REPORTES DE ESTUDIO CLÍNICO		
16.1	Reportes preliminares	X	
16.1.1	Reporte preliminar No. 1 (Octubre de 2016)	X	
16.2.2	Reporte exclusivo de seguridad DSUR	X	

APENDICE 3- ANEXOS DEL PROTOCOLO

Anexo I
Hoja Clínica de Ingreso y Salida de Pacientes voluntarios

Fecha / /
DD/MM/AA

Código Paciente:

INFORMACIÓN PERSONAL	
Nombres	Apellidos
Fecha de nacimiento (DD/MM/AA)	RUT
Dirección	
Teléfono fijo	Celular
ANTECEDENTES MORBIDOS (marcar X cuando corresponda)	
Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Hipertensión Arterial <input type="checkbox"/> Infarto Miocardio <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/>	
Epilepsia <input type="checkbox"/> Alergias <input type="checkbox"/>	
Otros <input type="checkbox"/>	
Antecedentes quirúrgicos: <input type="checkbox"/>	
Hábitos de droga <input type="checkbox"/> Alcohol <input type="checkbox"/> Fumador <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
Medicación concomitante:	
No <input type="checkbox"/>	
Si (Nombre medicamento/desde/hasta)	
Hipoglicemiantes: <input type="checkbox"/> Antibióticos: <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Corticosteroides: <input type="checkbox"/> TACO: <input type="checkbox"/>	
Otros: <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	

CRITERIOS DE INCLUSIÓN (marcar X cuando corresponda)				
Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/cm ²)	Fecha de última HbA1c	Ultimo Valor HbA1c (%)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presión Arterial (mmHg)		<input type="checkbox"/>		

1. Sexo F M

1.1. Sí F, ¿embarazada?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	<i>Si: excluida</i>
1.2. Sí F, ¿madre en periodo de lactancia?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	<i>Si: excluida</i>

2. Fecha diagnóstico DM2 / /
DD/MM/AA

3. Lesión en un solo pie Sí No

4. Escala Wagner
Utilizar tabla adjunta para cálculo de escala

No: *excluído/a*

I	II	III

> II: *excluído/a*

Sí _____ No _____

Sí: *excluído/a*

5. Foco infeccioso a distancia

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (marcar X cuando corresponda)

1. Ulceración en ambos pies
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*
2. Alergia previa conocida a cualquier parte de la planta de caléndula
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*
3. Alergia previa conocida a la baba de caracol
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*
4. Alergia previa conocida al propóleo
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*
5. Presencia de cancer
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*
6. Presencia de una enfermedad crónica que limita esperanza de vida
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*
7. Uso de drogas de abuso
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*
8. Consumo de alcohol
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*
9. ¿El paciente ha participado en otro protocolo de investigación durante los últimos 3 meses?
Sí _____ No _____
Sí: *excluído/a*

INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MÉDICO

Según su juicio, ¿el paciente es capaz de asistir el seguimiento?, Considerar condiciones ambientales adecuadas y una red de apoyo familiar. Sí _____ No _____

No: *excluído/a*

Si paciente es incluido/a en el estudio, se deben explicar todos los aspectos relacionados al estudio clínico de una forma comprensible. Una vez que el paciente entienda los de que se trata el estudio y comprenda los riesgos y beneficios. Se debe solicitar la firma del consentimiento informado.

¿Paciente firmó el consentimiento informado? Sí _____ No _____

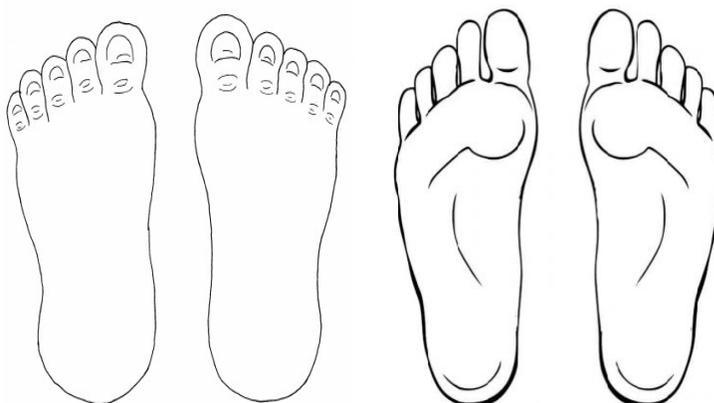
No: *excluído/a*

Próxima visita ____/____/____
DD/MM/AA

Nombre y Firma del Investigador Clínico

Valoración de la Ulcera de pie (marque con una X el espacio correspondiente)

Variable	1	2	3	4	5
Aspecto	Eritematoso	Enrojecido	Amarillo Pálido	Necrótico Grisáceo	Necrótico Negruzco
<i>Calificación</i>					
Mayor Extensión	0-1 cm	>1-3 cm	>3-6 cm	>6-10 cm	>10 cm
<i>Calificación</i>					
Profundidad	0 cm	>0-1 cm	>1-2 cm	>2-3 cm	>3 cm
<i>Calificación</i>					
Cantidad Exudado	Ausente	Escaso	Moderado	Abundante	Muy abundante
<i>Calificación</i>					
Calidad Exudado	Ausente	Seroso	Turbio	Purulento	Purulento Gangrenoso
<i>Calificación</i>					
Tejido Necrótico	Ausente	<25%	25 – 50%	>50 – 75%	>75
<i>Calificación</i>					
Tejido Granulatorio	100%	99 – 75%	<75 – 50%	<50 – 25%	<25%
<i>Calificación</i>					
Edema	Ausente	+	++	+++	++++
<i>Calificación</i>					
Dolor	0 – 1	2 – 3	4 – 6	7 – 8	9 – 10
<i>Calificación</i>					
Piel Circundante (Aspecto)	Sana	Descamada	Eritematosa	Macerada	Gangrenosa
<i>Calificación</i>					
Puntaje Total					
Clasificación de la herida o ulcera según puntuación: Grado I: 10 a 14 pts. Grado II: 15 a 23 pts. Grado III: 24 a 32 pts. Grado IV: 33 a 41 pts. Grado V: 42 a 50 pts.					



Anexo II

Hoja Clínica de Seguridad 1

Esta evaluación corresponde al seguimiento post-administración del parche Muciderm en herida o en zona sana

Código Paciente
Fecha de llamado

INFORMACIÓN PERSONAL			
Nombres Paciente	Apellidos Paciente	Teléfono 1	Teléfono 2
Nombre Familiar	Apellidos Familiar	Teléfono 1	Teléfono 2
Nº INTENTO: ___ HORA: _____ RESPONDE: SI ___ NO ___			
Síntomas descritos			
Comentarios			
Nº INTENTO: ___ HORA: _____ RESPONDE: SI ___ NO ___			
Síntomas descritos			
Comentarios			
Nº INTENTO: ___ HORA: _____ RESPONDE: SI ___ NO ___			
Síntomas descritos			
Comentarios			
Nº INTENTO: ___ HORA: _____ RESPONDE: SI ___ NO ___			
Síntomas descritos			
Comentarios			
Nº INTENTO: ___ HORA: _____ RESPONDE: SI ___ NO ___			
Síntomas descritos			
Comentarios			

Nombre y Firma de TENS de apoyo clínico o Enfermera del estudio

Anexo III

Hoja Clínica de Seguridad 2 (sólo Muciderm en zona sana)

Esta evaluación corresponde a la primera curación después de aplicado el parche en estudio en el pie sano o zona sana del pie con herida.

Código Paciente	
Fecha de Visita	

INFORMACIÓN PERSONAL	
Nombres	Apellidos

EXAMENES FISICOS	
Peso (kg)	
Presión Arterial	
Observaciones (indicar signos y síntomas en relación al parche en zona sana).	
Indicaciones	
Comentarios	
Prescripción de medicamentos (fecha, tipo, dosis, motivo de indicación)	

INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MÉDICO

En caso de presentar sospechas de infección bacteriana en la ulcera se realizará un examen de cultivo bacteriano y se continuará con el tratamiento. Dentro de 7 días se volverá a evaluar, y a criterio del médico evaluador se decidirá si el paciente continua en el estudio o se excluirá para volver al tratamiento convencional.

Próxima visita / /
DD/MM/AA

Nombre y Firma del Investigador Clínico

Anexo IV
Hoja Clínica de Seguimiento y Evaluación

Código Paciente	
Nº de Control	
Fecha de Visita	

INFORMACIÓN PERSONAL	
Nombres	Apellidos

EXAMENES FÍSICOS	
Peso (kg)	
Presión Arterial	
Resultado examen HbA1c (%) (si corresponde)	
Resultado Escala Wagner (completar cuadro abajo)	
Observaciones	_____ _____ _____
Indicaciones	_____ _____ _____
Comentarios	_____ _____ _____
Prescripción de medicamentos (fecha, tipo, dosis, motivo de indicación)	_____ _____ _____

INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MÉDICO
--

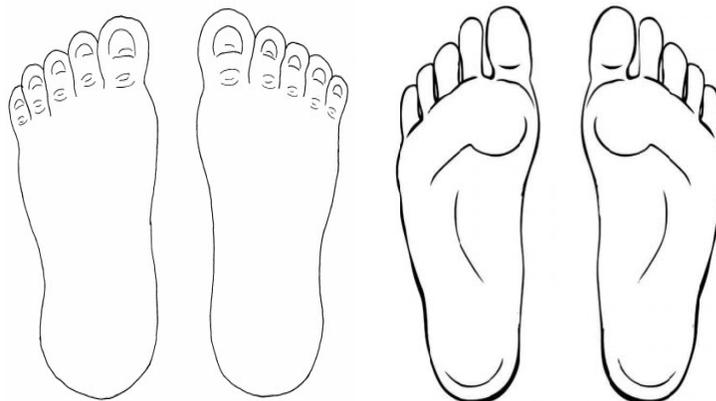
En caso de presentar sospechas de infección bacteriana en la ulcera se realizará un examen de cultivo bacteriano y se continuará con el tratamiento. Dentro de 7 días se volverá a evaluar, y a criterio del médico evaluador se decidirá si el paciente continua en el estudio o se excluirá para volver al tratamiento convencional.

Próxima visita / /
DD/MM/AA

Nombre y Firma del Investigador Clínico

Valoración de la Ulcera de pié (marque con una X el espacio correspondiente)

Variable	1	2	3	4	5
Aspecto	Eritematoso	Enrojecido	Amarillo Pálido	Necrótico Grisáceo	Necrótico Negruzco
Calificación					
Mayor Extensión	0-1 cm	>1-3 cm	>3-6 cm	>6-10 cm	>10 cm
Calificación					
Profundidad	0 cm	>0-1 cm	>1-2 cm	>2-3 cm	>3 cm
Calificación					
Cantidad Exudado	Ausente	Escaso	Moderado	Abundante	Muy abundante
Calificación					
Calidad Exudado	Ausente	Seroso	Turbio	Purulento	Purulento Gangrenoso
Calificación					
Tejido Necrótico	Ausente	<25%	25 – 50%	>50 – 75%	>75
Calificación					
Tejido Granulatorio	100%	99 – 75%	<75 – 50%	<50 – 25%	<25%
Calificación					
Edema	Ausente	+	++	+++	++++
Calificación					
Dolor	0 – 1	2 – 3	4 – 6	7 – 8	9 – 10
Calificación					
Piel Circundante (Aspecto)	Sana	Descamada	Eritematosa	Macerada	Gangrenosa
Calificación					
Puntaje Total					
Clasificación de la herida o ulcera según puntuación: Grado I: 10 a 14 pts. Grado II: 15 a 23 pts. Grado III: 24 a 32 pts. Grado IV: 33 a 41 pts. Grado V: 42 a 50 pts.					



Anexo V

Hoja Clínica de Salida de Pacientes Voluntarios

Código Paciente	
Nº de Control	
Fecha de Visita	

INFORMACIÓN PERSONAL	
Nombres	Apellidos
EXAMENES FÍSICOS	
Peso (kg)	
Presión Arterial	
Resultado examen HbA1c (%) (si corresponde)	
Resultado Escala Wagner (completar cuadro abajo, grado >I excluido)	
Observaciones y comentarios	_____ _____ _____
Indicaciones	_____ _____ _____
Prescripción de medicamentos (fecha, tipo, dosis, motivo de indicación)	_____ _____ _____

MOTIVO DE SALIDA:
(marque con una X)

MEJORIA: ___
 INVOLUCIÓN O DESMEJORIA DE SU CUADRO CLINICO ___
 EVENTO ADVERSO ___
 ABANDONO DEL ESTUDIO ___

EN CASO DE INVOLUCION, EVENTO ADVERSO O ABANDONO DEL ESTUDIO, FAVOR ESPECIFICAR CAUSALES.

INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MÉDICO

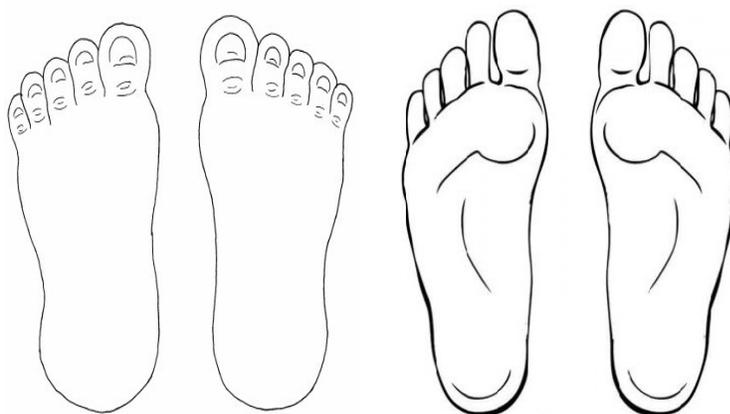
En caso de presentar sospechas de infección bacteriana en la ulcera se realizará un examen de cultivo bacteriano y se continuará con el tratamiento. Dentro de 7 días se volverá a evaluar, y a criterio del médico evaluador se decidirá si el paciente continua en el estudio o se excluirá para volver al tratamiento convencional.

Próxima visita / /
 DD/MM/AA

83
 Nombre y Firma del Investigador Clínico

Valoración de la Ulcera de pié (*marque con una X el espacio correspondiente*). SI EXISTE MEJORIA NO APLICA REALIZAR VALORACIÓN.

Variable	1	2	3	4	5
Aspecto	Eritematoso	Enrojecido	Amarillo Pálido	Necrótico Grisáceo	Necrótico Negruzco
<i>Calificación</i>					
Mayor Extensión	0-1 cm	>1-3 cm	>3-6 cm	>6-10 cm	>10 cm
<i>Calificación</i>					
Profundidad	0 cm	>0-1 cm	>1-2 cm	>2-3 cm	>3 cm
<i>Calificación</i>					
Cantidad Exudado	Ausente	Escaso	Moderado	Abundante	Muy abundante
<i>Calificación</i>					
Calidad Exudado	Ausente	Seroso	Turbio	Purulento	Purulento Gangrenoso
<i>Calificación</i>					
Tejido Necrótico	Ausente	<25%	25 – 50%	>50 – 75%	>75
<i>Calificación</i>					
Tejido Granulatorio	100%	99 – 75%	<75 – 50%	<50 – 25%	<25%
<i>Calificación</i>					
Edema	Ausente	+	++	+++	++++
<i>Calificación</i>					
Dolor	0 – 1	2 – 3	4 – 6	7 – 8	9 – 10
<i>Calificación</i>					
Piel Circundante (Aspecto)	Sana	Descamada	Eritematosa	Macerada	Gangrenosa
<i>Calificación</i>					
Puntaje Total					
Clasificación de la herida o ulcera según puntuación:					
Grado I: 10 a 14 pts. Grado II: 15 a 23 pts. Grado III: 24 a 32 pts. Grado IV: 33 a 41 pts. Grado V: 42 a 50 pts.					



ANEXO VI

DEFINICIONES DE EVENTOS ADVERSOS

Definiciones

Un evento adverso (EA) se define como todo evento medico desfavorable en la forma de signos, síntomas, hallazgos anormales de laboratorio, o enfermedades que surjan o empeoren en relación al momento basal (en caso de estar presentes en la visita inicial del ensayo) durante un ensayo clínico con un Producto Medicinal en Investigación, independientemente de la relación causal y aun en el caso de no haberse administrado ningún Producto Medicinal en Investigación

SEVERIDAD

Un evento adverso **Leve** significa identificar aparición de síntomas o signos o aumento de una condición basal no esperada, pero fácilmente tolerados (aceptables).

Un evento adverso **Moderado** significa que existe suficiente discomfort como para interferir con la actividad habitual (molesto).

Un evento adverso **Severo** significa incapacidad para trabajar o realizar actividades habituales (intolerable).

PATRÓN

- Único :** Un evento agudo el cual ha ocurrido solo una vez desde la primera evaluación.
- Intermitente:** Episodios diferentes del mismo evento el cual se resuelve dentro de un corto tiempo.
- Persistente :** Eventos que no se han resuelto en visitas subsecuentes y tienen un día único de inicio.
Episodios intermitentes dentro del mismo evento, asociado con la naturaleza fisiopatológica del evento en sí.
- Recurrente:** Un evento de la misma naturaleza pero diferente día de establecimiento.
Un evento que ocurrió más de una vez durante el estudio.

RELACIÓN ENTRE EL EVENTO ADVERSO Y LA MEDICACIÓN EN ESTUDIO

No relacionado: Un EA es considerado como no relacionado si cualquiera de las siguientes situaciones se presentan:

No hay relación temporal razonable entre la administración del producto y el establecimiento del EA (Ej:El evento ya estaba presente en el basal o el evento ocurre mucho después de la administración como para ser considerada relacionada al producto,

O una relación causal entre el producto y el EA es biológicamente inexplicable (Ej:Un sujeto en un ensayo clínico es herido como pasajero en un accidente de auto),

o Existe una explicación alternativa más clara (Ej: Reacción adversa típica a una droga concomitante, excluyendo interacciones de drogas o eventos típicamente relacionados a enfermedad).

Relacionado: Un evento adverso será considerado definitivamente relacionado al producto en estudio si se producen los siguientes criterios:

El evento adverso sigue una secuencia temporal razonable desde la administración del producto.

El evento adverso sigue un patrón de respuesta conocido del producto sospechoso;

El evento adverso es confirmado al mejorar con la detención de la droga (*dechallenge*) y la reaparición de la reacción a la exposición repetida (*rechallenge*).

Posible: Un evento adverso es considerado como posiblemente relacionado a drogas si las siguientes condiciones se presentan:
Hay una razonable relación temporal entre la administración del producto en estudio y el evento adverso;
Pero ninguno de las condiciones en el criterio N°2 de probable se producen o una explicación alternativa para el evento adverso es más probable.
Un evento adverso también será clasificado como posiblemente relacionado al producto si hay suficiente información para saber que un evento adverso ocurre durante el tratamiento con el producto, pero la relación temporal es desconocida.

Indeterminado: Un evento adverso reportado es clasificado como indeterminado si la información disponible no permite evaluar la relación causal en una de las categorías señaladas anteriormente. Esta clasificación debe ser utilizada sólo para los reportes post-marketing con información inadecuada.

FORMULARIO EVENTOS ADVERSOS

Identificación del sujeto: Voluntario N° |__|__| Iniciales: |__|__|__|

DESCRIPCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS
 (Si el diagnóstico no es posible señale síntomas y signos)

Fecha de inicio |__|__|__|__|__|__|

Si el EA está resuelto señale: Fecha de resolución |__|__|__|__|__|__|
 Duración: |__|__| |__|__| |__|__|__|
 minutos horas días

SEVERIDAD:	PATRÓN:	CAUSA MÁS PROBABLE:
<input type="checkbox"/> Leve	<input type="checkbox"/> Ocurrencia única	<input type="checkbox"/> Producto en estudio
<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Intermittente	<input type="checkbox"/> Condición basal
<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Persistente	<input type="checkbox"/> Medicamento concomitante
	<input type="checkbox"/> Recurrente	<input type="checkbox"/> Otro: _____

RESULTADO:

Resuelto No aún resuelto en la visita Discapacidad permanente o severa Desconocido |__|
 Muerte Fecha de muerte |__|__|__|__|__|__| Autopsia: Sí No

ACCIÓN TOMADA:

Producto relacionado al estudio: Dosis ajustada: _____ Por cuánto tiempo: _____

Ninguno Recuperado No Recuperado
 Reducción dosis : Recuperado No Recuperado
 Discontinuación rod Recuperado No Recuperado
 Rechallenge: Recurrencia No Recurrencia

Evento relacionado:
 Terapia con el producto prescrita Discontinuación terapia Hospitalización o prolong hospitalización
 Investigación adicional (En este caso adjuntar reporte) concomitante (especificar): _____ Sujeto discontinúa el estudio

EVALUACIÓN DEL INVESTIGADOR RESPECTO A LA RELACIÓN CON DROGA EN ESTUDIO

No relacionado Relacionado Posible No clara

Firma _____

Fecha: |__|__|__|

APENDICE 4- Presentación en congreso anual SOFARCHI

Resumen Presentación del trabajo en el Congreso Anual de la Sociedad Farmacológica de Chile SOFARCHI

Estudio Clínico Fase I-II de Eficacia y Seguridad de una formulación de Baba de Caracol (*Helix aspersa Muller*) y extractos naturales, para curación de úlceras de pie diabético

Clinical study Phase I-II of efficacy and safety with a formulation of snail slime (*Helix aspersa Muller*) and natural extracts, for treatment of diabetic foot.

Franco-Muñoz D.¹, Suazo L.², Contreras S.¹, Cayun J.P.¹, Varela N.¹, Cáceres D.³, Márquez M.C.², Larenas H.¹, Perez T.⁴, Quiñones L.¹

1. Laboratorio Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Departamento de Oncología Básico-Clinica (DOBC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.
2. Corporación de Salud de San Bernardo.
3. Instituto de Salud Poblacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.
4. Hospital Luis Calvo Mackena.

Introducción: Una de las principales complicaciones de la diabetes corresponde a las heridas por pie diabético. Se desconoce si existen productos naturales capaces de disminuir las complicaciones de las heridas en pie diabético y que logren controlar la enfermedad sin necesidad de llevar a amputación o tratamientos demasiados largos. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del uso de una formulación de baba de caracol y extractos naturales en parche para el tratamiento curativo de heridas ulcerosas en pie diabético. **Metodología:** se reclutaron 44 sujetos con pie diabético grado 1 o 2 según escala Wagner y fueron tratados con los esquemas de tratamientos con parches convencionales o con el parche en estudio por un periodo máximo de 8 semanas. **Resultados:** los 33 primeros sujetos con evaluación de eficacia muestran que los tratamientos convencionales requieren de un tratamiento por 4,8 semanas (1-25 semanas) versus el tratamiento con el parche en estudio que requiere 3,0 semanas (1-6 semanas). Se produjeron 2 eventos adversos no serios y no relacionados con el parche en estudio. Del total de sujetos, 23 terminaron el tratamiento por mejoría, 2 por falta de adherencia, 2 por eventos adversos y 6 por involución de la herida. **Conclusión:** el análisis preliminar del estudio muestra que el tratamiento con parches convencionales requiere más tiempo de tratamiento que el tratamiento con el parche en estudio, y que el parche en estudio muestra ser seguro para este tipo de pacientes.

Área de la farmacología: farmacología molecular.

Correo electrónico: danielfranco1112@hotmail.com

Agradecimientos: trabajo auspiciado por Muciderm S.A.

Socio patrocinante: Dr. Luis Quiñones Sepúlveda

Fecha de elaboración: Octubre/2016



SANTIAGO, Octubre 21 de 2016

Señor
Daniel Franco
Presente

En nombre de la Sociedad de Farmacología de Chile, le informamos que su trabajo **“EXTRACTO DE BABA DE CARACOL (HELLIX ASPERSA MULLER), PROPÓLEOS Y CALÉNDULA PARA LA CURACIÓN DE ÚLCERAS POR PIE DIABÉTICO.”** ha sido aceptado para presentación en modalidad poster en el **XXXVIII Congreso Anual de la Sociedad de Farmacología de Chile**, a realizarse entre los días 26 – 29 de noviembre del 2016, en Hotel **Enjoy de la ciudad de Castro, Chiloé.**

Su poster deberá ser instalado el domingo 27 de noviembre y le corresponderá el N°32, las presentaciones se llevarán a cabo entre las 18:30 y las 20:30 hrs.

Le saludan muy atentamente,

Directiva Sociedad de Farmacología de Chile 2015-2016

Presidente:
Dr. Ramón Sotomayor Z.

Vice-presidente:
Dr. Edgar Pastene

Secretaria:
Dra. Georgina Renard

Tesorera:
Dra. Viviana Noriega

Directores:
Dr. Pablo Jara
Dr. Rodrigo Castillo
Dr. Jorge Fuentealba

Past-President:
Dr. Rafael Burgos

Dra. Georgina M. Renard
Secretaria
Sociedad de Farmacología



Dr. Ramón Sotomayor Z.
Presidente
Sociedad de Farmacología