

## 2.4. Investigación y ensayos clínicos

---

A. IDOATE

Á. IDOIBE

### 1 INTRODUCCIÓN

---

En el ámbito de la salud, el incremento constante en la demanda de servicios de calidad y la evidente escasez de recursos, hacen necesaria una evaluación cada vez mayor de las intervenciones (profilácticas o terapéuticas) con objeto de orientar y limitar el empleo hacia aquellas que hayan demostrado su efectividad, evitando usos inadecuados y reduciendo riesgos y costes innecesarios.

En el ámbito del medicamento, antes de aprobar un nuevo fármaco para su prescripción y empleo en la población general, debe haberse ensayado su eficacia, comprobada su seguridad y ser comparado con las terapias disponibles<sup>(1)</sup>.

Este hecho, junto con la aparición constante de nuevos y cada vez más potentes agentes terapéuticos, de nuevos sistemas de liberación de medicamentos y de mayores exigencias en el control y vigilancia de los medicamentos existentes, hacen que el farmacéutico de hospital esté continuamente involucrado en actividades de investigación<sup>2</sup>, ya sea de forma “indirecta” mediante la evaluación crítica de la bibliografía científica con objeto de adoptar decisiones o de forma “directa” por su integración en trabajos de investigación destinados a

conocer las características (farmacocinéticas, eficacia y seguridad) de nuevos medicamentos o los resultados (riesgo, beneficio, utilidad, coste) de la adopción de decisiones farmacoterapéuticas en poblaciones de pacientes concretos.

En ambos casos el farmacéutico de hospital debe realizar una investigación metodológica, independientemente de que interprete y evalúe datos preexistentes (investigación documental) o participe directamente en la producción de información (investigación clínica).

Con objeto de describir y desarrollar las características más relevantes de esta actividad, procederemos a continuación a exponer de forma resumida los aspectos fundamentales de la investigación, siguiendo el esquema desarrollado por Vila y Giráldez<sup>(2)</sup>. Ello servirá de introducción a la investigación clínica que será desarrollada con mayor extensión por su especial incidencia en las actividades diarias de los farmacéuticos en el hospital.

### 2 INVESTIGACIÓN

---

La investigación es simplemente una sistemática y refinada técnica de pensar (implica un proceso reflexivo), que emplea herramientas, instrumentos y procedi-

mientos especiales con objeto de obtener una solución más adecuada frente a un problema<sup>(2)</sup>.

Se inicia por tanto con la existencia de algo que no se comprende (problema), y requiere reunir datos o hechos, analizarlos rigurosamente y llegar finalmente a decisiones basadas en pruebas verdaderas. Es una labor original, de carácter cuantitativo (busca conocer no solamente el qué, sino el cuánto) y que implica dedicación y perseverancia.

De forma genérica podemos afirmar que la investigación reúne una serie de características en las que se tienen en cuenta el pensamiento reflexivo y el método científico:

1. Se circunscribe a un problema.
2. Implica una labor original.
3. Se basa en una actividad mental de curiosidad.
4. Se requiere un espíritu abierto o crítico.
5. Se basa en el supuesto de que todo está sometido a leyes y a un orden.
6. Su objetivo es el descubrimiento de leyes y generalizaciones.
7. Es un estudio causa-efecto.
8. Se basa en medidas cuantificables.
9. Implica una técnica consciente.

La investigación puede ser clasificada de diferentes maneras según el método utilizado<sup>(3)</sup>:

- Investigación experimental: en la cual se modifica una variable mediante una experiencia controlada y se observan los cambios producidos.
- Investigación predictiva o pronóstica: su propósito es predecir la acción futura de factores investigados (tendencias, correlaciones...) de manera que el conocimiento adquirido pueda utilizarse como base para investigaciones posteriores.
- Investigación descriptiva: es el descubrimiento de hechos seguido de una adecuada y correcta interpretación de los datos (no basta la simple obtención de los datos).
- Investigación exploratoria: es aquella que se realiza con la finalidad de conseguir un mejor conocimiento previo de unos hechos.

Desde un punto de vista práctico, la investigación puede ser también clasificada en:

- Investigación básica o fundamental: tiene por objeto a la ciencia pura y se realiza para aumentar el acervo de los conocimientos científicos. Mediante sus resulta-

dos se producen los avances de las ciencias.

- Investigación aplicada: es una investigación orientada que no pretende aportar nuevos conocimientos científicos sino facilitar la aplicación práctica de los conocimientos ya existentes.
- Desarrollo tecnológico: tiene por objeto la consecución de nuevos métodos, procedimientos, tecnologías y patentes.

## 2.1. Condiciones necesarias para realizar investigación

Para poder llevar a cabo trabajos de investigación se requiere la conjunción de una serie de elementos, entre los que podemos citar como necesarios los siguientes:

- Personal. Todo programa de investigación requiere personal, con la adecuada cualificación, en número y dedicación de acuerdo con el estudio que se pretende realizar. El investigador debe reunir una serie de cualidades tales como minuciosidad, firmeza, paciencia y voluntad, así como estímulo durante el desarrollo de la investigación, que en general se obtiene de la relación con otros investigadores y del trabajo en equipo.
- Infraestructura. Hace referencia al material e instalaciones que se requieren para llevar a cabo la investigación planificada. Su cuantía, dotación y características son muy variables y condicionan en cierta medida el tipo de investigación que puede realizarse.
- Fuentes de información. Toda investigación exige el conocimiento, el estudio y la crítica de las publicaciones que se han realizado sobre el tema a investigar. Actualmente el acceso a la información no es obstáculo para la realización de investigación por el farmacéutico de hospital, como consecuencia de la facilidad de conexión a bancos de datos documentales y a los propios fondos bibliográficos de los hospitales, industria y universidades.
- Medios económicos. El mantenimiento de líneas de investigación de calidad requiere disponer de fuentes de financiación para los proyectos emprendidos. Tradicionalmente el origen de esta financiación en el área biomédica ha recaído en los propios hospitales, la industria farmacéutica, el Estado (a través de organismos dependientes como el CSIC o las Universidades), Fundaciones privadas y Organizaciones profesionales, con una

distribución desigual a lo largo del tiempo. La incorporación a proyectos de ámbito supranacional facilita también el acceso a fondos comunitarios para programas de especial interés.

- Ambiente investigador. El lugar donde se realiza la investigación debe tener no sólo la estructura necesaria sino también un ambiente de trabajo que permita mantener suficientemente motivado al profesional que realiza investigación, aumentando su eficacia y productividad.

## 2.2. Metodología en la investigación

La mera observación de situaciones donde aparecen dificultades sin resolver es el origen o embrión de un problema a investigar. Planteada la existencia de esta necesidad, el proceso reflexivo comienza con la identificación de un problema concreto, cuyo estudio requiere realizar previamente las siguientes actividades:

- Analizar toda la información existente sobre el tema, ya sea previamente conocida o la procedente de investigaciones previas o de la que se esté realizando en el momento en que se ha procedido a la selección del tema.
- Identificar las posibles contradicciones con la experiencia.

Este será el momento de determinar si se trata de un problema digno de estudio y apto para ser abordado con los recursos disponibles.

En caso afirmativo, el paso siguiente consistirá en definir el problema, es decir, especificarlo con detalle y precisión, de modo que sus implicaciones se hagan patentes y se pongan de relieve sus limitaciones, siendo con frecuencia necesario revisar estudios previos con objeto de determinar con exactitud lo que se ha de hacer. Para ello será necesario individualizarlo, distinguiéndolo en lo posible de cuestiones análogas que puedan estar en conexión con el mismo.

A continuación, y una vez el problema se ha planteado y definido, todo proceso de investigación debe seguir una metodología que de acuerdo con Sharpe<sup>(3)</sup> incluye las siguientes etapas (Figura 1):

- Definición de la población a estudiar, que debe estar de acuerdo con los objetivos que se desean alcanzar. La muestra definida debe ser representativa de la po-

blación global a la que posteriormente se querrán aplicar los resultados de la investigación.

- Selección de la muestra representativa. El tamaño de la muestra a seleccionar depende de factores tales como la intensidad del efecto a medir, el establecimiento de grupos dentro de la población o las variables a estudiar que pueden actuar de forma simultánea.

Es importante que la selección sea representativa tanto en cantidad como en cualidad de los sujetos seleccionados. En general y en una situación particular, será necesario aplicar un tratamiento estadístico que permita estimar el número mínimo de sujetos que se deben incluir en la muestra. Si la selección se obtiene de forma randomizada, los resultados obtenidos podrán ser generalizados a la población objeto de estudio, ya que se eliminará toda predisposición deliberada sobre las características que debe poseer la muestra.

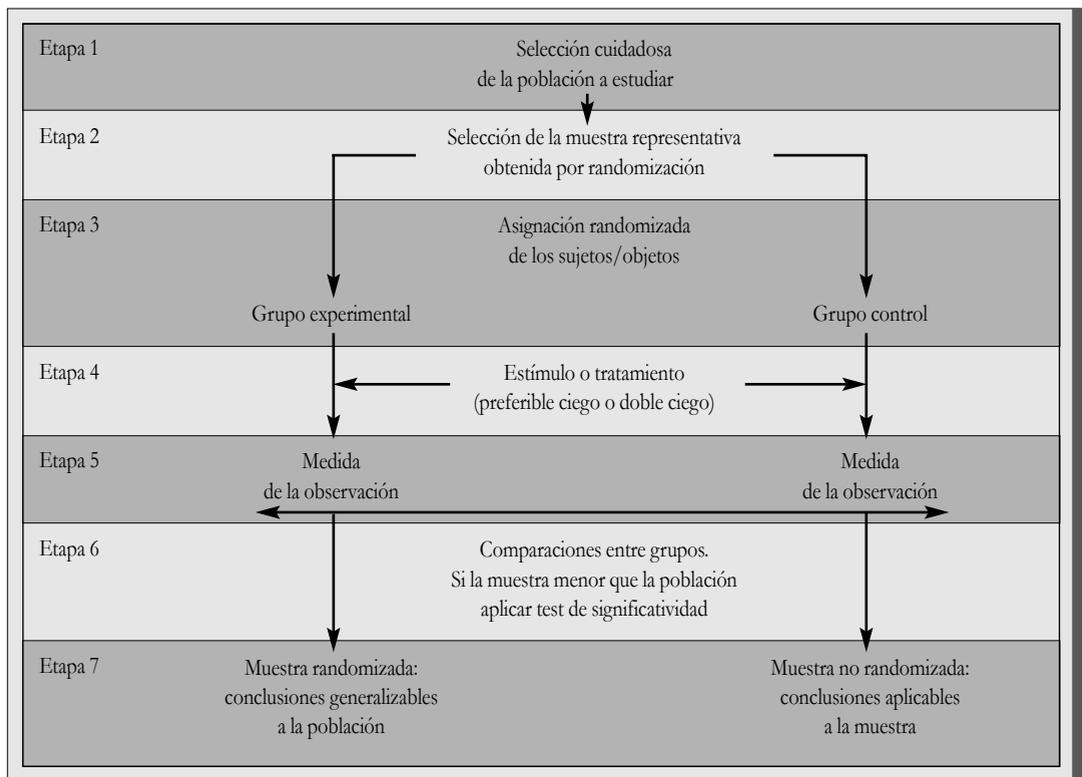
En aquellos casos en que se presuponga que las variables a estudiar pueden tener diferente influencia sobre cada uno de los grupos establecidos o cuando no se quiera excluir de la muestra grupos muy pequeños de la población, puede dividirse ésta en varios grupos, siendo la muestra de cada uno de ellos acorde con su presencia en la población.

- Asignación randomizada de los sujetos a los grupos de estudio. El diseño del estudio, será más o menos complejo en función de las variables a estudiar y respetando como limitaciones más importantes que cada grupo (experimental/es y control) en que se halla dividido la muestra tengan igual número de sujetos y que la incorporación de éstos al estudio se realice en general de forma equilibrada en el tiempo.

Una vez definidos los grupos, la asignación de los sujetos a los mismos deberá realizarse de forma randomizada (aleatoria), siguiendo un proceso mediante el cual cada sujeto del estudio tiene la misma probabilidad estadística de ser asignado al grupo en que se va a ensayar la intervención (estímulo o tratamiento) o al grupo control.

- Aplicación del estímulo o tratamiento, tanto al grupo experimental como al grupo control. Deben para ello estar perfectamente definidas las especificaciones sobre la naturaleza del estímulo y las condiciones bajo las que se aplica para garantizar una adecuada medida de la respuesta y que los resultados sean reproducibles para todos aquellos que deseen repetir la experiencia.

Figura 1. Etapas en la metodología del proceso de la investigación.



Es por ello importante, que en el diseño se haga un esfuerzo en conseguir el aislamiento del estímulo que se va a aplicar respecto de otras variables o situaciones que puedan confundir posteriormente la medida o interpretación de los resultados obtenidos (contaminaciones cruzadas).

- Medida de las observaciones. La medida de la respuesta al estímulo (resultados) debe ser convenientemente especificada y cuantificable, y además debe aportar veracidad y validez.

La veracidad de una medida hace referencia al grado de consistencia de los resultados obtenidos y refleja la relativa ausencia de errores no sistemáticos. El origen de estos errores puede ser<sup>(4)</sup>:

1. Sujeto: el comportamiento, motivación, fatiga..., del sujeto pueden afectar de forma puntual a su actitud y dar lugar a cambios no sistemáticos en la respuesta.
2. Observador: los mismos factores anteriormente mencionados pueden afectar a la persona que realiza la medida de las respuestas.

3. Situación: mediante la modificación de las condiciones bajo las cuales se realizan las medidas, lo que puede dar lugar a resultados que no reflejen exclusivamente los cambios producidos en los grupos experimental y control atribuibles únicamente a la aplicación del estímulo.

4. Instrumental: como consecuencia de manipulaciones incorrectas de los instrumentos de medida o por ausencia de una validación previa de los mismos.

La validez de una medida refleja aquellos errores que son sistemáticos y que producen una desviación (sesgo) de los resultados en una dirección determinada. Estos errores pueden ser interpretados como causales o aleatorios.

- Comparación entre los grupos experimental y control. Una vez obtenidos los resultados, se agrupan en forma de tablas, diagramas, etc, para facilitar su manejo. La utilización de métodos de estadística descriptiva permitirá calcular parámetros (media, varianza, correlación) que nos orienten sobre los resultados y la

posible existencia de una relación, más o menos significativa, entre dos variables.

– Análisis estadístico e interpretación de sus resultados. La adecuada utilización de métodos estadísticos en la investigación, permitirá obtener conclusiones válidas a partir de los resultados obtenidos. El análisis estadístico debe cubrir las etapas siguientes<sup>2</sup>:

1. Establecimiento de la hipótesis nula.
2. Elección del test estadístico apropiado.
3. Especificación del nivel de significatividad.
4. Definir la zona de rechazo.
5. Calcular el valor del estadístico para testar la hipótesis nula.
6. Interpretación de los resultados del test.

### 2.3. La memoria de investigación

Es el documento escrito que recoge los diferentes apartados y características de la investigación realizada y de hecho supone la publicación de los resultados por el investigador.

De forma general, la estructura de una memoria de un trabajo de investigación puede contener los siguientes apartados:

1. Título.
2. Introducción. Problema.
  - 2.1. Antecedentes de la investigación.
  - 2.2. Teorías, hipótesis, definiciones.
3. Metodología-recolección de datos.
  - 3.1. Muestras y métodos de muestreo.
  - 3.2. Cómo se ensayan las hipótesis, procedimientos experimentales, instrumentación.
  - 3.3. Medidas de variables.
  - 3.4. Métodos de análisis estadísticos.
4. Resultados.
5. Interpretación de resultados y conclusiones.
6. Bibliografía.

La redacción de una memoria de investigación implica la exposición de todo el proceso reflexivo realizado durante la investigación. Hay que prestar una atención especial a la presentación de los datos para que éstos puedan ser primero discutidos y después interpretados. En la fase de discusión se hará referencia a aspectos destacados y finalmente se debe llegar a dar una interpretación de los datos obtenidos de acuerdo con las hipótesis establecidas. En general, interpretar supone ex-

poner el verdadero significado del material que se presenta y debe comprender también relaciones más amplias de los datos que se han discutido previamente dando indicios de las conclusiones hacia las que desembocan. El perfecto conocimiento del carácter y funcionamiento de todas las variables involucradas nos permitirá realizar valoraciones predictivas y llegar a la evidencia por el grado de probabilidad con que los resultados estadísticos pueden hacer aleatorios a las variaciones o errores de medida.

## 3 INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La investigación clínica es una investigación sistemática de la biología, salud o enfermedad humanas, que realizada sobre las personas, está diseñada para desarrollar o contribuir a alcanzar un conocimiento generalizable. Implica un conjunto de actividades orientadas a probar una hipótesis, obtener unas conclusiones y de esta manera contribuir a la obtención de un conocimiento generalizable y útil para otros. El sujeto individual participante en la investigación clínica puede por tanto obtener o no beneficio de su participación, ya que el objetivo de la investigación es servir al bien común generando un conocimiento útil para mejorar la práctica médica o la salud pública.

Debe por tanto distinguirse entre la investigación clínica y la práctica clínica ya que sus objetivos son distintos aunque no excluyentes<sup>6</sup>. El objetivo de la práctica clínica es diagnosticar, prevenir, tratar o cuidar una enfermedad o condición en un individuo o grupo de individuos particular, con el objetivo de satisfacer sus necesidades y beneficiar a esos individuos. Para ello utiliza un conjunto de actividades diseñadas para aumentar el bienestar del paciente y que tienen una expectativa razonable de éxito.

Es indudable sin embargo, que en determinadas ocasiones, la participación en la investigación clínica puede también cubrir las necesidades de salud y por ello beneficiar al paciente individual que participa en ella, independientemente de que siempre la participación del individuo en investigación clínica de calidad le permita acceder a unos cuidados y tratamientos generalmente superiores a los de la práctica clínica asistencial.

Es por ello que en la práctica habitual nos encontramos con distintos tipos de investigación clínica entre los cuales podemos citar:

– Investigación orientada a aumentar el conocimiento

sobre la eficacia y seguridad de un producto que permita finalmente poner ese producto en forma de medicamento a disposición de la sociedad en una o varias indicaciones terapéuticas. Corresponde a lo que normalmente entendemos como investigación clínica en el desarrollo de nuevos medicamentos. Puede o no tener beneficio directo para los sujetos que intervienen en la investigación.

- Investigación orientada a aumentar el conocimiento sobre las causas o mecanismos de una patología o enfermedad. Corresponde a lo que conocemos como investigación clínica sin beneficio terapéutico particular. En general los sujetos participantes no se benefician directamente de los resultados de la investigación.
- Investigación orientada a satisfacer las necesidades de tratamiento de una persona o grupo de personas que habiendo agotado las alternativas que ofrece la práctica clínica puedan ser potenciales beneficiarios de tratamientos de carácter experimental. Corresponde a la investigación clínica que pretende aportar una metodología de trabajo a tratamientos experimentales de práctica clínica simplificando los procedimientos derivados del cumplimiento legislativo. Da cobertura legal y metodológica a la utilización de protocolos asistenciales de carácter experimental y en ocasiones al acceso a terapias generalizadas de “uso compasivo”.

Por todo ello, los estudios que bajo la apariencia de protocolo de investigación no tengan como beneficiarios a la sociedad en su conjunto, mediante la generación de conocimiento sobre el medicamento o la enfermedad, o al propio sujeto participante, como receptor de un tratamiento experimental, no deberían tener la consideración de investigación clínica.

El procedimiento aceptado para la realización de la investigación clínica es el ensayo clínico que se define<sup>(6)</sup> como “ toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.

- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

El alcance del término “evaluación experimental” se concreta<sup>7</sup> teniendo en cuenta la forma de asignación de sujetos al estudio o las características de la sustancia estudiada. Así, “se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual”. Del mismo modo, “se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distintas de las autorizadas”.

Estas definiciones tienen como principal objetivo aquellas sustancias que según la Ley del Medicamento tienen la consideración de medicamentos, incluyendo los radiofármacos, hemoderivados, alérgenos y plantas medicinales. No hay que olvidar, sin embargo, que la investigación clínica incluye también el estudio de procedimientos terapéuticos (quirúrgicos, radioterapia...), productos sanitarios, terapia génica y terapia celular entre otros, que por extensión pueden ser incluidos en las definiciones anteriores pero que probablemente requieran un desarrollo normativo específico<sup>(8,9)</sup>.

#### 4 CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Todo ensayo clínico debería de cumplir las siguientes características:

1. Ser prospectivo.
2. Emplear intervenciones.
3. Utilizar un grupo control.
4. Idealmente ser randomizado.
5. Idealmente ser doble ciego.
6. Llevarse a cabo en una muestra.

A menudo se encuentran en la bibliografía médica, resultados de “investigaciones” englobadas bajo la denominación de ensayos clínicos y sin embargo, no cumplen los requisitos indispensables para considerarlos como tales. En este grupo estarían incluidos:

- Informes de casos que corresponden a un caso en particular o a un número pequeño de ellos reportados

- por un investigador (ej: caso de una respuesta inusual a un fármaco). La utilidad de estos informes es muy dudosa, ya que la experiencia en casos aislados no permite obtener conclusiones extrapolables a futuros pacientes.
- Series clínicas en las que un investigador y su equipo informan sobre el tratamiento utilizado por un determinado número de pacientes, sufriendo del mismo proceso patológico y los resultados observados. En estos casos, al no existir un grupo control de referencia, no podrán deducirse conclusiones objetivas, ya que no existe un elemento comparativo sobre el que demostrar una mayor eficacia.
- Revisiones bibliográficas. Consisten en una visión general de datos publicados originalmente sobre un tema particular. Van siempre acompañadas de la visión personal del revisor y, por ello, su objetividad será siempre cuestionada.

Los ensayos clínicos pueden clasificarse de manera diversa, siendo quizás la clasificación más conocida aquella que diferencia los distintos tipos de ensayos clínicos según:

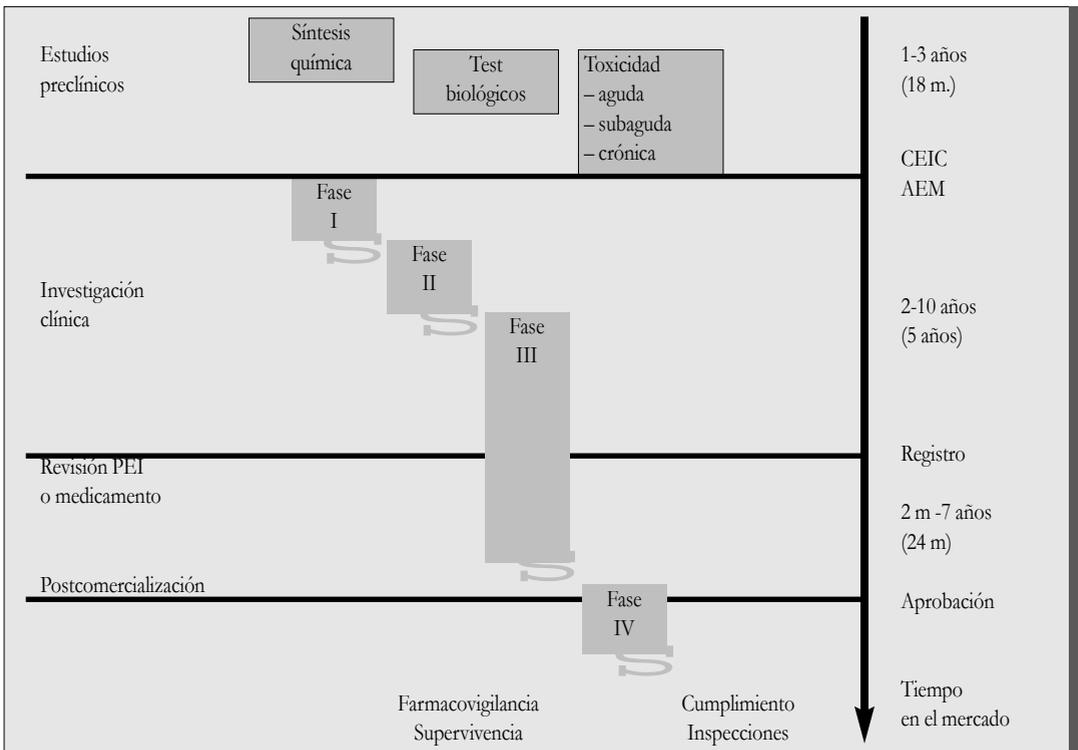
- a) Su finalidad.
- b) Relación con el investigador y centros hospitalarios
- c) Su metodología.
- d) El procedimiento seguido para la asignación del tratamiento.
- e) El tipo de diseño.

#### 4.1. Ensayos clínicos según su finalidad

El desarrollo de nuevos fármacos, desde que se realizan los primeros estudios en animales hasta su comercialización, sigue una serie de etapas, en las que los ensayos clínicos juegan un papel muy importante. Tal como puede observarse en el siguiente diagrama, una vez sintetizada la molécula, realizados los tests biológicos y los primeros estudios de toxicidad en animales, comienzan las distintas fases de los ensayos clínicos (Figura 2).

La duración del proceso completo es variable pero podríamos considerar 10 años como el tiempo medio que se tarda en comercializar una nueva molécula.

Figura 2. Fases en el desarrollo de un nuevo medicamento.



#### 4.1.1. Estudios fase I

Constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Corresponden fundamentalmente a estudios de farmacocinética y farmacodinamia. Abarcan los primeros tests en humanos, normalmente en voluntarios sanos, para evaluación preliminar de tolerancia, evidencia de acciones farmacológicas, rangos y regímenes seguros de dosificación, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

En esta fase no se estudia la eficacia del fármaco o intervención médica, ya que no emplea pacientes sino voluntarios sanos (alrededor de 100 sujetos/ensayo). Proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (caso de los citostáticos), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

Las vías de administración que vayan a utilizarse serán las mismas que vayan a emplearse más tarde en el uso clínico, y nunca podrá experimentarse otra vía que no haya sido previamente ensayada en animales.

#### 4.1.2. Estudios fase II

Esta fase comprende la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento. Se realiza con un número limitado de pacientes o sujetos que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés (alrededor de los 200) para estudiar una actividad biológica específica, el control o la profilaxis de una enfermedad.

- La fase II “temprana” refleja los estudios iniciales (estudios piloto) para recabar la primera evidencia de la eficacia.
- En la fase II “tardía” se diseñan los estudios para dar respuestas definitivas a preguntas cruciales sobre la seguridad del fármaco y su utilidad terapéutica, exigiendo una monitorización rigurosa de cada paciente.

Los estudios fase II pueden servir como un proceso de selección para elegir aquellos fármacos con verdadero potencial para ser desarrollados en fase III proporcionando información preliminar sobre la eficacia del fármaco y suplementar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Estos estudios sirven también para determinar el rango de dosificación apropiado. Por lo

general son ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

#### 4.1.3. Estudios fase III

Incluyen un amplio rango de ensayos en los que participan numerosos investigadores para valorar la eficacia y seguridad de un fármaco nuevo bajo condiciones similares a aquellas que se puedan esperar de dicho fármaco cuando éste se encuentre en el mercado y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la medicación estudiada.

Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior (desde varios cientos hasta miles) y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento.

La seguridad sigue siendo uno de los objetivos principales. Los efectos tóxicos predecibles del fármaco en estudio tendrán que haber sido descubiertos en las fases I o II. La fase III debe de establecer la incidencia de los efectos secundarios comunes e, idealmente, indicar qué tipo de pacientes tienen un riesgo especial para desarrollar efectos secundarios menos frecuentes.

En los estudios fase III el fármaco en investigación se comparará con los tratamientos estándares preestablecidos, si los hubiera, bien sea placebo o terapias reconocidas, a fin de confirmar evidencia de eficacia relativa.

Estos estudios constituyen el soporte para la autorización del registro y comercialización de un fármaco a una dosis y para una indicación determinada. Por ello deben de ser controlados (a ser posible doble ciegos) y aleatorizados, incluyendo un número suficientemente elevado de pacientes que permita demostrar la eficacia y seguridad comparativa entre los tratamientos en estudio.

#### 4.1.4. Estudios fase IV

Corresponden a los estudios postmarketing, es decir, aquellos que se realizan con fármacos comercializados. Se llevan a cabo para efectuar la farmacovigilancia del producto incluyendo la detección de efectos secundarios a largo plazo, así como posibles efectos del fármaco sobre la patología en sí misma o estudios de morbilidad y mortalidad.

También se utiliza la fase IV para estudiar nuevas indicaciones del producto, nuevas formulaciones y for-

mas de dosificación o la comparación con otros fármacos ya conocidos.

Estos ensayos podrían ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún tipo de efecto no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas (ej: nueva indicación), o bien los específicamente fase IV, incluidos en un programa de farmacovigilancia postcomercialización, que deberán también ser controlados, randomizados y prolongados en el tiempo para evaluar eficacia y/o seguridad a largo plazo.

## 4.2. Ensayos clínicos según Investigador y Centros que intervienen

### 4.2.1. Estudios unicéntricos

Son aquellos estudios realizados por un solo investigador o equipo investigador, en un centro hospitalario o en centros dependientes o tutelados del mismo (extrahospitalarios). Son rápidos y fáciles de realizar, pero en contrapartida, tienen el inconveniente de que al realizarse con un número pequeño de pacientes será muy difícil el demostrar posibles diferencias entre tratamientos.

Suelen utilizarse para valoración de terapias que no utilizan fármacos, por ejemplo: innovaciones en cirugía o radioterapia, estudios de nutrición o ejercicio, etc, lo cual, al menos inicialmente, resulta más sencillo realizarlos en un contexto pequeño.

Sin embargo, muchos de estos estudios están mal organizados e incluyen un número demasiado pequeño de pacientes para ser viables científicamente, lo cual tendrá que ser valorado de forma cuidadosa. Podrían utilizarse como soporte en estudios fase I o fase II, pero raramente en fase III.

### 4.2.2. Estudios multicéntricos

Son aquellos que utilizan un protocolo común y único para varios investigadores o equipos de investigadores distintos con evaluación de los resultados independientes o globalizados. Generalmente existe un centro coordinador que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados.

Entre las principales ventajas de este tipo de estudios podemos citar:

– Permiten estudiar un número suficiente de pacientes en menor tiempo.

- Se alcanzan conclusiones más fiables que permiten una mejor valoración del tratamiento de la enfermedad elegida.
- El hecho de incluir investigadores y pacientes de distintos centros significará que las conclusiones obtenidas sean más representativas que si se hubiera realizado el estudio en un solo centro, por lo cual la extrapolación de los resultados a una población general podrá efectuarse con un mayor margen de confianza.
- Diseño, desarrollo e interpretación estándar de los resultados.

Entre sus inconvenientes podemos indicar:

- Complejidad en la planificación y la administración del estudio.
- Necesidad de una buena coordinación que permita la comunicación entre los centros en el momento de la planificación para alcanzar un objetivo común.
- Difícil control, supervisión, recogida y manipulación de los datos.
- Mantener activa la motivación de los investigadores, lo cual se hace especialmente complicado en estudios de larga duración.

Podría decirse que hoy en día la mayor parte de los ensayos clínicos, especialmente los de fase III, son estudios multicéntricos

## 4.3. Ensayos clínicos según su metodología

### 4.3.1. Estudios no controlados

Se consideran ensayos no controlados aquellos que no comportan una comparación con un grupo control o grupo testigo. Se entiende por “grupo control” aquel conjunto de pacientes que recibe un tratamiento estándar, bien sea: placebo, fármaco ya conocido o simplemente, ninguna intervención, pero que en ningún caso recibe el fármaco en investigación.

Los estudios no controlados pueden utilizarse para generar experiencia en la mejor utilización de un medicamento, así como para estudiar efectos secundarios, cambios bioquímicos en terapias a largo plazo, tolerancia, interacciones o eficacia de los fármacos.

El principal problema que presentan estos estudios es que al no tener un grupo de referencia pueden conducirnos a impresiones erróneas sobre el medicamento elegido.

### 4.3.2. Estudios controlados

Se consideran ensayos controlados todos aquellos que comportan una comparación estadísticamente válida entre los resultados obtenidos en un grupo tratado con la sustancia en experimentación y otro grupo control o testigo.

Incluye al menos dos grupos de pacientes y/o voluntarios sanos, cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el médico responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación.

Tanto la asignación de sujetos como los periodos de tratamiento y seguimiento han de tener lugar simultáneamente en todos los grupos. En la mayoría de los casos es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica.

Dentro de los estudios controlados hay que distinguir:

#### – Estudios *ABIERTOS* o *no ciegos*

Son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador conocen a que tipo de tratamiento o intervención médica ha sido asignado. Se utilizan para la valoración de técnicas quirúrgicas, estudios de deshabituación en drogadictos o fumadores, cambios en el estilo de vida, etc.

Los estudios no ciegos interesan por dos razones principales:

- Son más fáciles de realizar que los otros estudios.
- Los investigadores pueden sentirse más cómodos, a la hora de tomar decisiones, si conocen la intervención, pero estos estudios van acompañados de ciertos inconvenientes, siendo la posibilidad de sesgo el más importante.

El que el paciente sepa que está recibiendo un tratamiento nuevo puede ser beneficioso desde un punto de vista psicológico. Sin embargo, si el paciente sabe que está recibiendo un tratamiento estándar (o nada si no existe un tratamiento estándar definido), puede reaccionar desfavorablemente, sobre todo si está al corriente de que hay otros pacientes “privilegiados” que están recibiendo un fármaco nuevo. Todo esto puede influir no sólo en la cooperación del paciente en el estudio, sino también en la respuesta al tratamiento.

#### – Estudios *SIMPLE CIEGO*

Son aquellos en los que el sujeto desconoce el grupo de tratamiento a que ha sido asignado. En ellos se trata de neutralizar el efecto placebo.

Estos estudios pueden resultar más fáciles en su organización y monitorización y, en ocasiones, son suficientes para reducir las posibles desviaciones cuando se comparan tratamientos. Hay que tener en cuenta que en determinados ensayos es necesario que el investigador conozca la intervención que se está realizando a fin de juzgar más adecuadamente la evolución del paciente. Por ejemplo: este método se utiliza frecuentemente en la valoración de fármacos para el tratamiento del cáncer cuando se hace necesario que el investigador conozca la intervención, a fin de tomar las acciones oportunas.

Sin embargo, el mayor problema derivado de que el “equipo investigador” (médico, enfermeras, etc.) conozca el tratamiento empleado, es la posible influencia sobre las decisiones tomadas en el curso de la terapia, incluyendo modificación de la dosis, intensidad en la supervisión del paciente, necesidad de terapia adicional, etc., lo cual podrá influenciar enormemente la valoración de los resultados, con la consecuente inclusión de un sesgo en el ensayo.

#### – Estudios *DOBLE CIEGO*

Son aquellos estudios en los que tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento. En ellos se trata de neutralizar el efecto placebo y la subjetividad del observador. Son preceptivos en estudios de eficacia. Su importancia y su viabilidad depende de la enfermedad, el tipo de terapia, el método de evaluación y los recursos disponibles.

La principal ventaja de estos ensayos es que se reduce el riesgo del sesgo, considerándose a priori como los estudios preferibles a la hora de un mejor diseño y garantía de objetividad en los datos obtenidos.

Como desventaja a considerar estaría la mayor complejidad a la hora de su preparación y organización, ya que estos estudios exigen una formulación galénica exacta en apariencia, para los fármacos o placebos utilizados en el estudio, resultando en una mayor dificultad y en mayor costo.

En muchos estudios simple y doble ciego el grupo control es un placebo. El llevar a cabo un ensayo controlado con placebo se justifica en dos casos:

- No debe existir tratamiento estándar claramente superior al placebo, es decir, el placebo se presenta como alternativa frente a principios de eficacia dudosa.
- El sujeto del ensayo debe estar al corriente de que se está utilizando el placebo y cuales son las oportunidades que tiene de recibir el fármaco en investigación o el mismo placebo.

A pesar de lo comentado anteriormente, el uso del placebo siempre ha sido un punto controvertido, ya que algunos investigadores no lo consideran ético en ningún caso, así como otros, tras su experiencia en ensayos clínicos, han reconocido no sólo que pueden ser totalmente éticos, sino que en ocasiones son imprescindibles.

#### – *Estudios TRIPLE CIEGO*

Son aquellos estudios en los que ni el investigador, ni el paciente, ni el evaluador conocen la intervención que se está realizando; podría considerarse como una extensión del diseño doble ciego.

Tienen como finalidad neutralizar el efecto placebo y la subjetividad del observador y del evaluador, ya que éste último se limitará a valorar los resultados utilizando letras, sin saber a cuál de los tratamientos comparados se refiere. Sin embargo, en un estudio en el que el monitor tenga una responsabilidad ética de asegurar la eficacia, tal diseño podría ser contraproducente. A menudo lo que hacen los monitores es valorar grupos de datos refiriéndose raramente a individuos. Lo importante será el poder garantizar la máxima seguridad para el paciente, así como el mínimo sesgo en la valoración de los datos.

Las circunstancias individuales de cada ensayo clínico hacen imposible el establecer una regla general que sea aplicable a todos los estudios, para determinar si debe utilizarse el método ciego. Cada ensayo clínico requiere una consideración cuidadosa de los siguientes aspectos:

- a) *Ética*. El procedimiento doble ciego no debe representar ningún daño o riesgo indebido para el paciente. Ejemplo: en un estudio de cirugía sería totalmente no ético someter al grupo control a una incisión con anestesia para simular una operación genuina.
- b) *Viabilidad*. Para algunos tratamientos puede ser totalmente imposible diseñar un ensayo doble ciego,

bien sea por el tipo de patología en estudio o por las formas galénicas comparadas.

- c) *Prevención del sesgo*. Hay que comprobar la influencia que puede tener el “sesgo” si el estudio no es ciego. En algunos casos, un ensayo necesita ser doble ciego, ya que todos los factores puedan afectar a la respuesta. Ejemplo: estudios de depresión, hipertensión, etc.
- d) *Avenencia*. En ocasiones, el método simple ciego puede ser suficiente para reducir el “sesgo”. Ejemplo: aquellos estudios en los que el paciente evalúa su propia respuesta, como son los estudios de alivio del dolor, etc.

#### – *Estudios piloto*

Son un sondeo o ensayo preliminar destinado a la puesta a punto de una modalidad para un ensayo posterior más importante. Pueden ayudar a definir el estudio inicial, la evolución y especialmente los métodos de evaluación de los resultados, todo por un costo razonable. Así mismo, ayudan al investigador a decidir qué tipo de pacientes, tratamientos y observaciones son los más apropiados, antes de diseñar un estudio comparativo completo, así como a determinar el tamaño de la muestra para posteriores estudios.

### 4.4. Ensayos clínicos según la asignación del tratamiento

La “randomización o asignación aleatoria” es un proceso por el cual cada sujeto del ensayo tiene la misma probabilidad estadística de ser asignado al grupo en el que se vaya a ensayar la intervención médica o al grupo control.

#### 4.4.1. *Ensayos clínicos randomizados*

Son aquellos en los que el paciente es asignado a un grupo u otro de tratamiento siguiendo un método de randomización preestablecido: lista de randomización, randomización estratificada, etc. Se utilizan para probar la eficacia de innovaciones terapéuticas siempre y cuando el tipo de fármaco o patología que estamos valorando lo permita.

Entre las ventajas principales de los estudios randomizados, podríamos destacar:

- Reducen los posibles “sesgos” que pudiera originar el investigador cuando tiene libertad de decisión para asignar el tratamiento.

- Los datos que van a obtenerse corresponderán a grupos comparables, en cuanto a factores relevantes.
- Permiten garantizar la validez del test de significado estadístico.

En cuanto a las desventajas quizás la única mencionable sería las consideraciones éticas que podría tener el investigador, ya que en algunos casos los investigadores no consideran ético el no tener la opción de decidir qué tipo de tratamiento es más adecuado para cada paciente. En este caso sería preferible que dicho investigador no llevase a cabo ensayos clínicos.

Existen varios métodos para efectuar la randomización, siendo los más utilizados:

- *Lista de randomización*: permite al investigador asignar tratamiento a los pacientes siguiendo el orden numérico de la lista, pero desconociendo en todo momento el tratamiento que corresponde a dicho número. Para cumplirse este requisito, la lista habrá sido preparada por alguien ajeno al estudio, por un estadístico, preferiblemente.

- *La randomización estratificada*: es un método que ayuda a conseguir la comparación entre los grupos del estudio para aquellos factores considerados como relevantes.

*La randomización estratificada* es una especie de política aseguradora en la que el principal objetivo es tratar de evitar que los grupos de tratamientos presenten diferencias importantes en las características de los pacientes. En este tipo de randomización hay que decidir de forma cuidadosa qué factores de los pacientes se deben estratificar.

El método no debería utilizarse en:

- Estudios con gran número de pacientes en los que el análisis intermedio de los datos no sea posible o no tenga interés.
- Cuando no se dispone de los medios necesarios para supervisar de forma correcta la randomización, lo cual podría comportar un cierto riesgo de error.
- Cuando no se tiene certeza sobre qué características del paciente pueden influir en la respuesta del tratamiento.
- *La randomización desigual*: aunque el procedimiento más estandarizado en los ensayos clínicos es rando-

mizar igual número de pacientes en cada grupo de tratamiento, existen ocasiones en que cuando se compara un fármaco nuevo frente a uno estándar, se tiene también interés en ganar experiencia y conseguir información adicional sobre el nuevo tratamiento. En estos casos, en lugar de incluir igual número de pacientes en cada grupo, se incorporan más al grupo del tratamiento en experimentación siguiendo proporciones de 2:1 ó de 3:2.

Es un método poco frecuente. Podría decirse que esta randomización es razonable en ensayos clínicos, siempre que la desigualdad no sea tan grande que pueda influir sobre la eficiencia estadística de la comparación de tratamientos. En ocasiones también puede aplicarse a ensayos donde se comparen más de dos tratamientos.

#### 4.4.2. Ensayos clínicos no randomizados

Son aquellos estudios en los que los pacientes son asignados a uno u otro tratamiento, bien sea siguiendo un método de asignación sistemática predeterminada o el juicio del investigador o del paciente.

Entre los métodos de asignación sistemática más comunes están: la fecha de nacimiento (ej.: días de nacimiento impares/días pares = tratamiento nuevo/estándar), la fecha de presentación (ej.: días impares/pares = tratamiento nuevo/tratamiento estándar), la asignación alternada (ej.: pacientes impares/pares = tratamiento nuevo/tratamiento estándar).

Los grandes problemas derivados de cualquiera de estos métodos son:

- El investigador conoce de antemano el tratamiento que va a recibir el paciente, por lo que puede decidir si éste es incluido o no en el estudio.
- Los grupos no son estrictamente comparables.

Por ello, las posibles ventajas de reducción de costo, simplicidad y aceptación por parte del investigador y del sujeto, habrá que sopesarlas cuidadosamente antes de decidirse a utilizar uno de estos ensayos, debido a los grandes sesgos que pueden originarse.

#### 4.5. Ensayos clínicos según el diseño del estudio

El tipo de diseño elegido para un ensayo clínico determinado dependerá de numerosos factores, tales co-

mo la clase de patología o intervención médica a estudiar, tamaño de la muestra requerido, etc. El diseño del ensayo clínico establece cómo asignar los pacientes a los grupos de tratamiento y las tácticas estadísticas para analizar los datos. Las primeras decisiones siempre serán médicas, seguidas más tarde de la experiencia de los estadísticos (Figura 3).

**4.5.1. Estudios comparativos (paralelos)**

Son aquellos en los que se compara la experiencia de un grupo de pacientes que reciben el nuevo tratamiento con un grupo control que recibe el tratamiento estándar. Si no existiera un tratamiento reconocido, el grupo control estaría formado por pacientes no tratados o tratados con un placebo. En este tipo de diseño la población elegida se divide en dos grupos iguales (paralelos), y cada uno de ellos recibe uno de los tratamientos.

Este diseño tiene varias ventajas:

- Los resultados obtenidos pueden ser razonablemente extrapolados a la población.

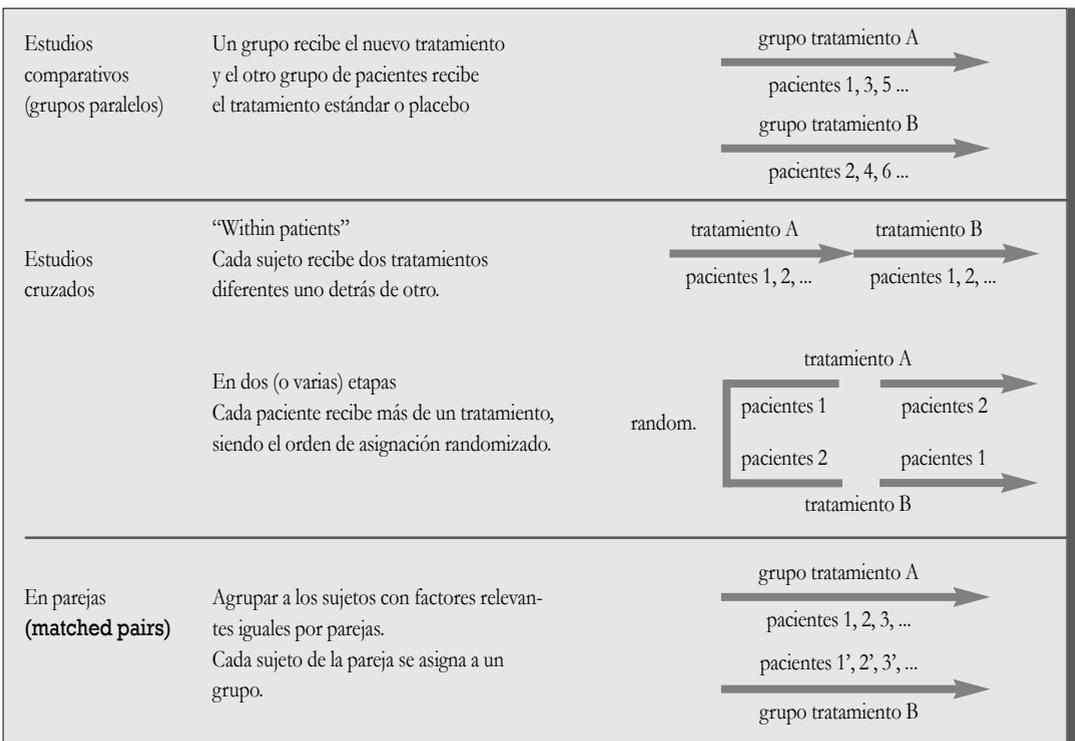
- No se requiere un orden de llegada de los pacientes para su inclusión en el estudio.
- Los grupos comparados son iguales cuantitativamente.
- Puede sofisticarse el estudio introduciendo dentro del diseño el proceso de randomización o estratificación. Eligiendo la randomización cuando se compara un número elevado de pacientes, o la estratificación si este número es pequeño.

La principal desventaja de los estudios comparativos es el número de sujetos requeridos, lo que los convierte en ensayos clínicos muy costosos en términos de tiempo, fuente de pacientes y personal involucrado en los mismos. A pesar de ello, una regla fundamental en investigación clínica es que los estudios fase III siempre deben ser comparativos.

**4.5.2. Estudios cruzados**

En este diseño cada sujeto del estudio recibe un tratamiento en la primera fase y el otro tratamiento en una

Figura 3. Tipos de ensayos clínicos según diseño.



etapa posterior. Dentro de los estudios cruzados es interesante revisar algunas de las variantes existentes:

- Estudios “within patients”. Cada paciente recibe más de un tratamiento, decidiéndose el orden de asignación de los mismos de forma randomizada. El caso más frecuente es aquel en el que cada sujeto del estudio recibe dos tratamientos diferentes, uno detrás del otro.

Como ventajas de los estudios cruzados podrían mencionarse:

- No influyen factores relevantes tales como criterios de inclusión y exclusión, ya que cada paciente sirve de su propio control.
- Se reduce la variabilidad, por lo cual se necesita un tamaño inferior de la muestra, para poder detectar diferencia estadística entre el grupo de intervención y el grupo control.

Sin embargo, la desventaja es que sólo sirven para valorar tratamientos paliativos de conductas crónicas.

- Diseño cruzado en dos etapas. Pueden responder a distintos tipos adaptándose en cada caso a la naturaleza de la patología en estudio. Pueden existir distintas variantes dentro de este tipo de ensayos:

- El caso más sencillo, es cuando se puede evaluar la respuesta al tratamiento en un corto periodo de tiempo, y la primera medicación no interfiere con la de la segunda etapa.

- Sería el mismo esquema que el anterior, pero dejando un periodo de “lavado” (wash-out) entre las dos etapas, a fin de evitar posibles interferencias entre el tratamiento de la primera etapa y el de la segunda. Esto es especialmente importante cuando la duración de estos tratamientos es larga. No obstante, este tipo de diseño habrá que evaluarlo cuidadosamente dependiendo de la patología en estudio, ya que podría darse el caso de que el utilizar un periodo de “lavado” no fuese ético. Por ejemplo: pacientes con asma no podrían pasar por esta etapa intermedia.

- En algunos casos es necesario un periodo de premonitorización de signos y síntomas para valorar la estabilidad de la enfermedad
- Otra posibilidad de diseño cruzado sería el asignar los

pacientes que fallan a un tratamiento en el grupo de la terapia alternativa. Este tipo de estudios se suelen utilizar por razones éticas para ofrecer una segunda alternativa a los pacientes (ej: en el caso del cáncer) pero resultan de interés secundario en cuanto a diseño se refiere.

Diseño cruzado en varias etapas. Son aquellos estudios cruzados que pueden involucrar dos o más tratamientos siendo los intervalos entre éstos muy cortos (ej: un día). Son particularmente útiles en estudios fase I en voluntarios sanos.

#### 4.5.3. *Diseño en parejas* (*Matched pairs*)

En los estudios diseñados bajo este modelo, los sujetos que tienen factores relevantes idénticos se agrupan por parejas (por ejemplo: dos mujeres, pelirrojas, mayores de 50 años. Si estos datos referentes al sexo, color de pelo y edad fueran factores relevantes). Uno de los sujetos del par se asigna randomizadamente al grupo del tratamiento activo y el otro sujeto al grupo control o placebo.

Las ventajas de este diseño son:

- Los grupos son exactamente comparables con respecto a los factores relevantes.
- Cuando se analizan los resultados se pueden sacar algunas conclusiones, no sólo sobre cuál tratamiento es el mejor, sino también sobre el tipo de sujetos que responden mejor al tratamiento activo (por ejemplo: gente pelirroja o mayores de 50 años).

Las desventajas se manifiestan por la inflexibilidad del diseño al requerir pares de sujetos con factores relevantes idénticos. Estos pares podrían ser encontrados fácilmente en un gran grupo de pacientes con una condición crónica determinada, por ejemplo con una clínica diabética, pero cuando la condición es menos común puede ser imposible encontrar el suficiente número de parejas comparables.

#### 4.5.4. *Estudios secuenciales*

Son aquellos en los que poniendo a prueba una hipótesis específica, el número de sujetos no está prefijado de antemano sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo del mismo.

## 5 CALIDAD EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Las propias características de la investigación clínica y la trascendencia de sus resultados hacen que la exigencia de calidad en su realización sea un principio inquestionable en los aspectos legales, éticos y metodológicos (buena práctica clínica).

### 5.1. Aspectos legales

Los ensayos clínicos deben respetar las disposiciones legales que tienen implicaciones directas para la investigación en ciencias de la salud. Las fuentes legislativas que les afectan pueden ser específicas de los ensayos clínicos (nacionales o comunitarias) o relacionadas, como la legislación referente al registro de medicamentos o a la regulación de los datos de carácter personal.

Actualmente, la legislación española de aplicación a los ensayos clínicos procede de la Ley del Medicamento (1990) y su desarrollo específico posterior en el RD 561/1993 por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. De menor rango son los decretos de las Comunidades Autónomas sobre la composición de los CEIC y los procedimientos de inspección, así como las circulares de la AEM relativas a aspectos tales como los procedimientos de tramitación del PEI, inclusión de menores en los ensayos o procedimientos a seguir en los ensayos con productos sanitarios.

A partir de mayo del 2004 deberá estar incorporado a la legislación española el contenido de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

### 5.2. Aspectos éticos (protección de los derechos de los pacientes)

La investigación clínica de nuevos medicamentos presenta, por su naturaleza, aspectos conflictivos cuyo balance debe enjuiciarse y entre ellos:

– Beneficio colectivo potencial de una investigación frente al riesgo para los sujetos implicados.

– Necesidad de reducir el número de individuos expuestos al riesgo experimental frente a la necesidad de establecer validez estadística o diferenciación clínica de los resultados.

– Necesidad de estimular la investigación clínica a la vez que se protegen la seguridad, confort y derechos de los pacientes.

La Ley del Medicamento establece que los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiendo a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

Las bases de la filosofía ética en la investigación médica en humanos fueron fijadas por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y sus posteriores revisiones. La última revisión (Edimburgo, 2000) ha introducido algunas novedades sustanciales que hacen referencia a aspectos tales como la necesidad de que la población sobre la que se realiza la investigación clínica sea beneficiaria de sus resultados, consideraciones sobre el empleo del placebo, obligación de publicar los resultados negativos de la investigación y transparencia e información sobre las fuentes de financiación.

La necesidad de proteger a las personas objeto de la experimentación y la complejidad de aplicar los códigos y normas anteriormente descritas a casos concretos, ha llevado al desarrollo de una serie de principios éticos y recomendaciones que teniendo un carácter general puedan ser de fácil aplicación en situaciones específicas<sup>(10)</sup>.

Esta es la finalidad de la declaración conocida como “The Belmont Report” que incluye una distinción entre investigación y práctica clínica, una explicación de los tres principios éticos básicos y algunas observaciones acerca de la aplicación práctica de esos principios. Es el resultado del trabajo de una Comisión del Congreso de los EE.UU. (1978) y su objetivo es proporcionar una estructura analítica que pueda servir de guía para la resolución de los problemas éticos planteados por la investigación con seres humanos.

La expresión “principios éticos básicos” se refiere a aquellos criterios generales que sirven como justificación básica para muchos de los preceptos éticos particulares y evaluación de las acciones humanas. De acuer-

do con nuestra tradición cultural los principios éticos básicos más importantes en la ética de la investigación con seres humanos son: respeto por la persona, beneficencia y justicia.

### 5.2.1. *Respeto por la persona*

Se traduce en dos convicciones éticas:

1. Los individuos deberían ser tratados como entes autónomos
2. Las personas con autonomía disminuida deben ser objeto de protección

El principio ético del respeto por la persona se divide por tanto en dos requerimientos morales separados: el requerimiento del reconocimiento del principio de autonomía y el requerimiento de proteger a aquellos con autonomía disminuida.

Una persona autónoma es un individuo capaz de deliberar sobre sus objetivos personales y actuar bajo la dirección de esta deliberación. Sin embargo, no todas las personas son capaces de tomar sus propias determinaciones lo que implica la necesidad de establecer en determinados casos cláusulas que las protejan de actividades que puedan producirles cualquier daño.

En la mayoría de los casos de investigación con seres humanos, el respeto por las personas demanda que los sujetos entren en la investigación voluntariamente y con adecuada información.

### 5.2.2. *Beneficencia:*

Las personas son tratadas de una forma ética no sólo respetando sus decisiones y protegiéndoles del daño, sino también haciendo un esfuerzo por asegurar su bienestar. La beneficencia es por consiguiente una obligación que puede sintetizarse en dos expresiones: no hacer daño, y extremar los posibles beneficios minimizando los posibles riesgos. Esto ha dado lugar a que algunos autores<sup>(1)</sup> hayan diferenciado un cuarto principio ético, el de no maleficencia, como un principio ético exigible.

### 5.2.3. *Justicia*

El principio de justicia supone que toda persona debe tener derecho a la “imparcialidad de la distribución” en relación a quien debe recibir los beneficios de la investigación y sufrir sus cargas; en definitiva, a su posible participación en la investigación.

### 5.2.4. *Aplicación de los principios éticos básicos*

La aplicación de los principios generales de conducta en la investigación lleva a la consideración de los siguientes requerimientos: consentimiento informado, evaluación de la relación riesgo/beneficio y la selección de los sujetos de la investigación.

#### 5.2.4.1. *Consentimiento informado*

El respeto a las personas requiere que los sujetos, en el grado que ellos sean capaces, deben tener la oportunidad de elegir qué ocurrirá o no con ellos. Esta oportunidad se ofrece cuando se adopta un modelo adecuado de consentimiento informado.

Deberá disponerse del consentimiento libremente expresado, preferiblemente por escrito (o en su defecto ante testigos) de la persona en la que haya de realizarse el ensayo después de haber sido instruida por el profesional sanitario encargado de la investigación sobre la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo y haber comprendido la información. En el caso de ensayos clínicos sin interés terapéutico particular para el sujeto de la experimentación el consentimiento constará siempre por escrito<sup>(6)</sup>.

El consentimiento informado incluye tres elementos:

1. Información veraz del investigador el sujeto.
2. Comprensión del mismo con tiempo suficiente para la toma de decisiones.
3. Voluntariedad en la expresión de su conformidad.

La información al paciente ante testigos se realizará por el investigador en lenguaje inteligible (no técnico) y dará oportunidad para preguntas y discusiones. Describirá los posibles efectos adversos previsibles y los beneficios que se esperan, tanto para el propio sujeto del ensayo como por generalización a otros; se hará mención de la metodología a utilizar en el ensayo siempre que sea distinta de la habitual. Así mismo se aclarará que el ensayo es independiente del tratamiento ordinario y que el sujeto del ensayo puede salir voluntariamente del mismo en el momento que lo desee<sup>(6,7)</sup>.

A modo de ejemplo en la Tabla 1 se detallan los elementos que deben constar en el formulario del consentimiento informado del paciente.

**Tabla 1. Elementos del consentimiento informado.**

**1. Descripción/propósito**

- a) El ensayo es de carácter experimental
- b) Explicación del propósito del ensayo
- c) Duración de la participación
- d) Descripción de procedimientos

**2. Riesgos**

- a) Descripción de riesgos o molestias previsible
- b) Posibles reacciones adversas en lenguaje común
- c) Importancia de las reacciones adversas

**3. Beneficios**

- a) Descripción de beneficios para el paciente
- b) Descripción de beneficios para otros

**4. Tratamiento alternativo**

- a) Explicación de tratamientos de carácter alternativo

**5. Confidencialidad**

- a) Explicación del grado de confidencialidad que es posible mantener
- b) Explicación de que las autoridades y el promotor pueden inspeccionar la documentación clínica

**6. Compensación (médica/económica)**

- a) En caso de daño derivado del ensayo
- b) Por participación en el ensayo (desplazamiento)

**7. Consultas/abandono**

- a) Personas a quienes consultar
- b) Declaración de poder abandonar el ensayo sin efectos negativos sobre la atención médica
- c) Consecuencias del abandono y procedimiento de terminación correcta del ensayo
- d) Circunstancias en que la participación en el ensayo puede terminar sin consentimiento del sujeto

**8. Participación voluntaria**

- a) Declaración de que la participación es voluntaria
- b) Negativa a participar
- c) Copia del formulario entregado al sujeto

La información estará recogida en un documento escrito, específico para cada ensayo clínico, que se entregará al posible participante antes de que éste otorgue su consentimiento para participar en el mismo. Este documento forma parte del protocolo y es evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica. En su contenido proporcionará información sobre los siguientes aspectos<sup>(7)</sup>:

- Objetivo.
- Metodología empleada.
- Tratamiento que puede serle administrado, haciendo referencia al placebo si procede.
- Beneficios esperados para él o la sociedad.
- Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a las que se someterá...).
- Tratamientos alternativos disponibles.
- Carácter voluntario de su participación.
- Posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.
- Personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad.
- Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo.
- Investigador responsable del ensayo así como de informar al sujeto u contestar sus dudas y preguntas y cómo contactar con él en caso de urgencia.

En el caso de personas que no puedan emitir libremente el consentimiento, la instrucción y la exposición del alcance y riesgos del ensayo se efectuará ante su representante legal que será quien otorgue el consentimiento, siendo sin embargo necesaria la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo (ej: menores de edad).

Así como el consentimiento informado es el procedimiento formal de aplicar el principio de autonomía, la confidencialidad es una forma de respetar ese principio y que implica no revelar datos correspondientes a una persona a menos que haya dado su consentimiento<sup>(12)</sup>.

**5.2.4.2. Evaluación del riesgo/beneficio**

La evaluación de los riesgos y beneficios requiere una puesta en orden cuidadosa de los da-

tos más relevantes incluyendo en algunos casos formas alternativas de obtener los beneficios previstos en la investigación.

Para el investigador, esta evaluación supone examinar si la investigación propuesta está correctamente diseñada. Para el Comité Ético de Investigación Clínica es un método para determinar si el riesgo a que se expondrán los sujetos está justificado. Para los futuros participantes, la evaluación les puede ayudar a determinar si participan o no.

Por ello es preciso determinar en primer lugar la naturaleza y alcance de los riesgos y beneficios, y posteriormente efectuar una evaluación sistemática de los mismos. Se dice habitualmente que beneficios y riesgos deben ser “balanceados” y deben mostrar una “relación favorable”.

En la evaluación hay que tener en cuenta muchos tipos de daños y beneficios: daños psicológicos, daño físico, daño legal, daño social y daño económico, y los beneficios correspondientes. Además los riesgos y beneficios de la investigación pueden afectar al propio individuo, a su familia y a la sociedad.

El requerimiento de que la investigación esté justificada sobre la base de una valoración favorable de la relación riesgo/beneficio está en relación muy estrecha con el principio de beneficencia, que requiere que protejamos a los sujetos frente a los riesgos de daños y también que estemos preocupados sobre la pérdida de beneficios substanciales que podrían ser obtenidos con la investigación.

#### 5.2.4.3. Selección de los sujetos

El principio de justicia da lugar a los requerimientos morales de que habrán de ser justos los procedimientos y consecuencias de la selección de los sujetos de la investigación. La justicia es relevante en la selección de los sujetos a 2 niveles:

1. La justicia individual en la selección de los sujetos requerirá que los investigadores la realicen con imparcialidad
2. La justicia social requiere que se distinga entre clases de sujetos que deben y no deben participar en un determinado tipo de investigación, en base a la capacidad de los miembros de esa clase para llevar cargas y a lo apropiado de añadir cargas a personas ya de por sí cargadas (ej: adultos antes que niños...).

La consideración de estos aspectos éticos en la evaluación de ensayos clínicos es responsabilidad del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) quien debe estudiar y aceptar los protocolos como paso previo imprescindible para la tramitación administrativa de la autorización. En su actuación deberá ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto así como el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del ensayo, protegiendo al paciente, al investigador y a la institución.

Estos Comités son equipos interdisciplinarios integrados por médicos (uno de los cuales será farmacólogo clínico), farmacéuticos de hospital, personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias de las cuales al menos uno debe ser jurista. Sus funciones se recogen en el Real Decreto 561/1993, si bien la próxima entrada en vigor de la directiva comunitaria<sup>(13)</sup> (2001/20/CE) modificará su funcionamiento centralizando algunos procedimientos de evaluación y potenciando su papel en el seguimiento del ensayo clínico y cumplimiento de las BPC. Actualmente, la designación de sus componentes y su ámbito de actuación es competencia de las Comunidades Autónomas.

Estudiando el protocolo, el Comité tiene que llegar a establecer una valoración clínica y científica de la investigación propuesta, su justificación y validez experimental, competencia del equipo investigador y establecimiento de los riesgos y molestias para el paciente, así como evaluar “a priori” las posibilidades de satisfacer en los plazos establecidos las necesidades de reclutamiento de sujetos del ensayo.

Debe prestarse atención particular a la ética de los ensayos randomizados (sobre todo si implican placebo), perfiles farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos y ensayos preclínicos existentes, así como a la utilización en el estudio de voluntarios sanos (forma de establecer el grado de salud, reclutamiento, grado de participación, retribución y compensación en caso de daños) o poblaciones especiales (niños, embarazadas, ancianos, enfermos mentales), así como a los aspectos relativos a la información transmitida a los sujetos y la obtención del consentimiento informado.

Es conveniente que el CEIC disponga de procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) tanto en lo relativo a la forma de desarrollar sus actividades como a la metodología seguida en la evaluación de protocolos (cuestionarios o listasguía). Así, en 1989 la FDA promulgó una Guía para la Autoevaluación de los Co-

mités<sup>14</sup> en la que plantea una serie de propuestas agrupadas por temas para tratar de determinar si el Comité dispone de instrucciones escritas acerca de la forma de desarrollar sus actividades (Tabla 2).

El farmacéutico, como miembro del Comité Ético de Investigación Clínica, puede colaborar por su visión experimental de la investigación junto a una apreciación clínica y un amplio conocimiento de los medicamentos en aspectos tales como química, formulación, farmacología clínica y situación legal del producto. Sin embargo hay dos aspectos en los que su información puede ser de mayor interés.

- Efectos adversos o riesgos para los sujetos, ya sea porque dispone de información del producto o por sus conocimientos de entidades químicas similares o de las propiedades del grupo terapéutico.
- Arbitrando los estudios randomizados, la utilización de placebo o de fármacos de probada eficacia en situación de igualdad dentro del protocolo.

La presencia del farmacéutico en el Comité Ético de Investigación Clínica facilita además que el Servicio de Farmacia esté informado de la situación de los ensayos clínicos en el hospital y sus incidencias, sin perjuicio de que reciba notificación oficial de aquellos aspectos que le afectan directamente.

### 5.3. Aspectos metodológicos (buena práctica clínica)

Los ensayos clínicos deben realizarse bajo planeamientos científicos y metodológicos correctos que aseguren la validez de los resultados, ya que estos serán utilizados para avalar el registro de comercialización del medicamento y servirán en muchos casos como evidencia científica que permita apoyar la toma de decisiones terapéuticas en la práctica asistencial.

Las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) son una serie de medidas de carácter administrativo que deben ser observadas para que el informe de un ensayo clínico sea aceptado por las autoridades sanitarias como demostración substancial de la seguridad y eficacia de un nuevo medicamento. Su seguimiento en el diseño, realización y comunicación del ensayo clínico pretende asegurar que los datos son fiables y que se protegen los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos.

Señalan las responsabilidades de los diferentes implicados de cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y obligan a la existencia de unos procedimientos preestablecidos (Procedimientos Normalizados de Trabajo o Procedimientos Operativos Estándar) que se apliquen de forma

Tabla 2. Guía para la evaluación de Comités Éticos de Investigación Clínica.

¿Dispone el Comité de instrucciones escritas en las que se detallan:

1. Las disposiciones que determinan el establecimiento y la autoridad del Comité?
2. El objetivo que debe cumplir el Comité?
3. Los principios que aseguran la protección de los derechos y del bienestar de los sujetos de proyectos de investigación?
4. La autoridad concedida al Comité?
5. Las relaciones del Comité con otros estamentos?
6. Las exigencias que deben cumplirse para ser elegido miembro del Comité?
7. Las normas de dirección del Comité?
8. Las funciones del Comité?
9. Los procedimientos del trabajo del Comité?
10. Las exigencias necesarias para documentar las actividades del Comité?
11. La información que el investigador clínico debe proporcionar al Comité?
12. La disponibilidad de compensación en caso de que el sujeto del estudio sufra daños o perjuicios?
13. Los mecanismos destinados a asegurar el cumplimiento de las normas escritas?
14. Los mecanismos para revisar periódicamente los procedimientos de protección de los sujetos?

sistemática en la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos.

El término Buena Práctica Clínica tuvo su origen en la industria farmacéutica americana hacia el año 1978, cuando se adoptó la denominación Good Clinical Practices (GCP) para referirse al conjunto de disposiciones publicadas por la Food and Drug Administration (FDA) relativas a las obligaciones de los promotores, monitor e investigadores clínicos.

Esta denominación fue adoptada por diferentes países, entre ellos España, donde figura el término Buena Práctica Clínica en la Ley del Medicamento<sup>(6)</sup>.

Estas recomendaciones internacionales de investigación terapéutica han sido recogidas en una publicación de Farmaindustria<sup>(4)</sup> que textualmente dice: “Los objetivos primarios de la Buena Práctica Clínica son demostrar que el ensayo se ha efectuado de acuerdo con las más estrictas exigencias científicas y proteger los derechos de los pacientes que participan en el ensayo clínico”.

La necesidad de adoptar normas de BPC viene dada por tendencias internacionales condicionadas por circunstancias tales como:

1. Los niveles de complejidad actuales en el desarrollo de nuevos fármacos, que exigen una metodología científica para demostrar la eficacia terapéutica y resolver los problemas éticos.
2. El incremento por parte de las autoridades sanitarias de las exigencias que debe cumplir un nuevo fármaco para autorizar su utilización terapéutica. Estas exigencias se traducen muchas veces en la demostración de que el nivel de calidad de la documentación clínica se halla de acuerdo con lo establecido en las normas de BPC.
3. Las elevadas inversiones necesarias para el desarrollo de nuevos fármacos, lo que implica que la industria farmacéutica deba asegurar sus resultados con el mayor grado posible de fiabilidad.

En la Tabla 3 se resumen las exigencias básicas que debe reunir un ensayo clínico realizado según las normas de BPC.

Las normas de BPC constituyen un sistema para comprobar que el estudio se ha efectuado en forma adecuada, siguiendo criterios científicos estrictos y respetando los principios éticos internacionalmente aceptados. Esta comprobación puede hacerse estudiando la documentación generada durante el estudio o efec-

tuando visitas de inspección, tanto al promotor del ensayo como al propio investigador clínico.

El que exista o no tal posibilidad de comprobación constituye un elemento diferencial de gran importancia. En aquellos casos en que es posible cotejar los datos de los formularios de registro de casos con la documentación clínica original puede admitirse que un ensayo clínico proporciona “evidencia substancial” de la seguridad y eficacia de un nuevo medicamento. Los estudios que no cumplen los requisitos BPC pueden, no obstante, ser aceptados como demostración de la eficacia de un medicamento pero únicamente con carácter de “apoyo”, es decir, sólo cuando se dispone de una aportación suficiente de datos substanciales.

Por ello el promotor debe establecer unos Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) que deben ser conocidos y puestos en práctica por todos los integrantes del estudio. Los aspectos mínimos que deben ser contemplados en los PNT incluyen<sup>(7)</sup>:

- Identificación y calificación del investigador principal y colaboradores, determinación de la idoneidad del centro donde se realiza el estudio, del laboratorio que determine los datos biológicos y clínicos complementarios, y del Comité Ético de Investigación Clínica.
- Procedimientos de archivo de la documentación esencial del ensayo clínico: protocolo y enmiendas, cuadernos de recogida de datos e informes complementarios, notificaciones de acontecimientos

**Tabla 3. Exigencias básicas de buena práctica clínica.**

1. Información básica.
2. Protocolo y formulario de registro de casos.
3. Investigador y monitor adecuados.
4. Aprobación por Comité Ético y consentimiento informado.
5. Instalaciones clínicas adecuadas.
6. Monitorización correcta.
7. Registro de muestras.
8. Documentación del curso del ensayo.
9. Comprobación de los datos clínicos.
10. Procedimientos Normalizados de Trabajo.

adversos e informes de monitorización. Deberán definirse los tiempos de archivo, tanto en el centro investigador como en el del promotor.

- Procedimientos de monitorización, incluyendo periodicidad mínima, correcciones posibles en el cuaderno de recogida de datos y verificación de los datos originales.
- Regulación de los procedimientos de suministro de medicación en estudio, registro de dispensación a los sujetos de ensayo y destino de ésta.
- Procedimiento de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados.
- Procedimiento de información adecuada al sujeto del ensayo y de comprobación de la otorgación por éste de su consentimiento informado para participar en el ensayo.

Esto ha inducido por otra parte a los laboratorios farmacéuticos a introducir procedimientos internos de garantía de calidad, mediante el desarrollo de auditorías internas y externas, para asegurar que las normas de BPC son respetadas a lo largo del complejo proceso del desarrollo de un nuevo fármaco y comprobar que la incidencia de errores se halla dentro de límites clínica y estadísticamente aceptables.

En 1996 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publica el documento<sup>(15)</sup> titulado “Note for Guidance on Good Clinical Practice” (CPMP/ICH/135/95) que es de obligado cumplimiento para que los datos procedentes de los ensayos clínicos realizados con posterioridad al 17 de enero de 1997 sean considerados por la EMA válidos para la evaluación y autorización de un medicamento.

El objetivo con el que nace este documento es servir como estándar que facilite la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras de la Unión Europea, Japón y Estados Unidos. Para su redacción se han tenido en cuenta las buenas prácticas clínicas vigentes en estos países, así como en Australia, Canadá, Países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (WHO).

## 6 DOCUMENTACIÓN TÉCNICA DEL ENSAYO CLÍNICO

Al iniciar un proyecto de investigación clínica es imprescindible una revisión previa de toda la información científica relacionada con el mismo con objeto de preparar la información básica relativa al preparado en es-

tudio, el protocolo y los formularios de registro de casos que se utilizarán en el ensayo clínico.

### 6.1. Información básica

En ella se resumen de manera comprensible para el investigador clínico las características del preparado a estudiar en cuanto a su seguridad y posible eficacia clínica, debiendo considerar los siguientes aspectos<sup>(7)</sup>:

- Nombre genérico del producto, denominación internacional, fórmula química, descripción cualitativa y cuantitativa de la composición del producto.
- Estudios preliminares de farmacovigilancia animal, farmacodinamia y farmacocinética, toxicidad e inocuidad, teratogenia y carcinogénesis.
- Relación bibliográfica adecuada.

Esta información básica también conocida con el nombre de Manual del Investigador (Investigator’s Brochure) se presenta estructurada según los siguientes apartados<sup>(14)</sup>:

1. *Portada*: en ella consta el nombre del laboratorio, denominación del preparado en desarrollo y fecha en la cual el documento ha sido redactado.
2. *Índice*.
3. *Introducción*: donde se revisa de forma breve la situación general del tema, un resumen bibliográfico y las razones que han conducido a desarrollar el nuevo fármaco.
4. *Descripción del preparado*: características químicas (incluida fórmula estructural) y galénica del preparado.
5. *Datos preclínicos*: correspondientes a estudios toxicológicos (toxicidad aguda, subcrónica y crónica), farmacológicos y farmacocinéticos.
6. *Datos clínicos*: procedentes de ensayos clínicos terminados con el preparado en estudio y que hagan referencia a dosis utilizadas, duración del tratamiento, resultado terapéutico y efectos adversos observados.

Esta información básica está orientada a responder a las necesidades de información del investigador clínico en el desarrollo del ensayo por lo que es habitual que incluya también información sobre las precauciones a tener en cuenta con el uso del medicamento, contraindicaciones, incompatibilidades y medidas a adoptar en caso de sobredosificación, así

como las referencias de las publicaciones que hayan sido citadas.

## 6.2. Protocolo del ensayo clínico

En general se entiende por protocolo de un experimento el conjunto de instrucciones que sirven para delimitar la forma en que debe ser desarrollado a fin de comprobar la veracidad de la hipótesis propuesta.

En los ensayos clínicos es el documento que establece la razón de ser del estudio, sus objetivos, diseño, metodología y análisis previsto de sus resultados así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el ensayo.

Por consiguiente, las características de un ensayo clínico deben estar íntegramente definidas en un protocolo y la realización del ensayo debe ajustarse al contenido del protocolo autorizado tal y como se especifica en el punto 2 del artículo 66 de la Ley del Medicamento<sup>(6)</sup>.

En general, en el proceso de elaboración de un protocolo se siguen las siguientes etapas<sup>(14)</sup>:

- Preparación del borrador del protocolo (monitor clínico).
- Discusión con estadística en cuanto a diseño experimental, variables primaria y secundarias, tamaño de la muestra, distribución aleatoria, pruebas estadísticas y nivel de significación.
- Revisión por la Unidad de Garantía de Calidad.
- Aprobación por el investigador clínico.
- Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica.

El correcto diseño del ensayo se basa en la elaboración de un protocolo bien estructurado y completo. La estructura del protocolo de ensayo clínico ha sido analizada por numerosos autores<sup>(16,17)</sup>. En la Tabla 4 se describen los distintos apartados que debe contener el protocolo de un ensayo clínico a modo orientativo, cuya aplicación variará en función de las características del problema a estudiar<sup>(14)</sup>. La legislación actual vigente<sup>(7)</sup> describe con exactitud los 23 apartados que debe contener el protocolo para su autorización.

Los aspectos que de una forma genérica deberían ser verificados cuando se proyecta un ensayo comprenden:

1. Información general: incluye el título del proyecto así como la descripción de los responsables

Tabla 4. **Apartados del protocolo de un ensayo clínico (según RD 561/93).**

1	Resúmen
2	Índice
3	Información General
4	Justificación y Objetivos
5	Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo
6	Selección de los sujetos
7	Descripción del tratamiento
8	Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta
9	Acontecimientos adversos
10	Aspectos éticos
11	Consideraciones prácticas
12	Análisis estadístico
Anexo I	Cuaderno de recogida de datos
Anexo II	Manual del investigador
Anexo III	Procedimientos Normalizados de Trabajo
Anexo IV	Memoria analítica de las muestras a utilizar

del mismo y los centros y servicios donde se efectuará el estudio.

2. Justificación y objetivos: razón de ser del proyecto e hipótesis de trabajo, incluyendo los beneficios que se esperan de los resultados.
3. Consideraciones éticas generales en relación al ensayo y descripción de la información transmitida al sujeto del ensayo y la obtención del consentimiento informado.
4. Programación y duración del ensayo.
5. Diseño general: tipo de ensayo, método de randomización, descripción del diseño del ensayo (grupos paralelos, diseño cruzado...) y técnica de ciego seleccionada.
6. Selección de los sujetos: especificación de los sujetos y del número mínimo que deben ser incluidos para conseguir los objetivos del estudio teniendo en cuenta la proporción de abandonos esperados a lo largo del mismo, establecimiento de los criterios diagnósticos, y criterios de inclusión y exclusión de pacientes del ensayo.
7. Tratamiento: incluirá una descripción clara de los fármacos a ser utilizados y justificación de la dosis a utilizar, vía de administración, pauta y periodo de

- tratamiento tanto para el fármaco en estudio como para los utilizados en el grupo control. Se incluirán también las normas para el uso concomitante de otros fármacos, medidas que aseguren el manejo seguro de los medicamentos y faciliten la adhesión a la prescripción (monitorización del cumplimiento).
8. Evaluación de la eficacia: especificando los parámetros a utilizar, así como la forma y momento de su recogida. Deben describirse los análisis y/o exploraciones especiales que van a realizarse (farmacocinéticos, clínicos, analíticos, radiológicos, etc.).
  9. Reacciones adversas: métodos de recogida de R.A.M., previsiones para hacer frente a las complicaciones y forma de comunicación de las R.A.M. detectadas. Asimismo debe incluir información sobre la custodia de códigos y situaciones que justifiquen su apertura.
  10. Cuestiones prácticas que incluyen procedimientos para mejorar el control y monitorización del ensayo, instrucciones para las desviaciones del protocolo, instrucciones para el personal técnico y auxiliar, distribución de obligaciones y responsabilidades, así como consideraciones sobre la confidencialidad y aquellos relativos a la seguridad de los pacientes en relación a los posibles daños o perjuicios derivados de su participación en el ensayo.
  11. Manejo de las hojas de recogida de datos: procedimientos para conservar las listas de pacientes y hojas de recogida de datos para cada individuo que tome parte en el ensayo, así como para el manejo y proceso de los datos sobre efectos y reacciones adversas.
  12. Evaluación de la respuesta, incluyendo métodos de evaluación de los efectos, tratamiento de abandonos y retiradas del ensayo, y un control de calidad de los procedimientos de evaluación.
  13. Tratamiento estadístico: descripción de los métodos estadísticos a utilizar, número de pacientes a incluir (razonando la elección del tamaño de muestra, cálculo del poder del ensayo y justificación clínica del mismo), nivel de significación a utilizar y reglas para la terminación del ensayo.
  14. Establecimiento de actitudes ante problemas que directa o indirectamente puedan influenciar la realización y resultados del ensayo, tales como información a otros departamentos, financiación del ensayo, seguros y problemas de responsabilidad.
  15. El protocolo debería contener un resumen extenso y los anexos pertinentes relativos a información a pacientes, instrucciones al personal técnico y descripción de los procedimientos especiales.
  16. Lista de las referencias relevantes señaladas en el protocolo.
- El protocolo del ensayo clínico es diseñado y elaborado por un equipo multidisciplinar, a propuesta del promotor, y con la finalidad de conseguir los objetivos previamente definidos. Es deseable la inclusión en el mismo de personas que con posterioridad van a participar en el ensayo tales como el investigador y farmacéutico de hospital.
- ### 6.3. Formularios de registro de casos
- Es el documento diseñado siguiendo los requisitos establecidos en el protocolo, donde se van a recoger todos los datos referentes al sujeto de estudio, así como los resultados de todos los controles y observaciones efectuadas a lo largo del ensayo clínico. También se les denomina Hoja de Recogida de Datos (Case Report Form) y constituye un elemento esencial en el desarrollo de todo ensayo clínico. En relación a su estructura deben considerarse<sup>(18,19,20)</sup>:
1. *Tipo de información a registrar*: debe recoger toda la información que de acuerdo con el protocolo se considere necesaria para valorar la eficacia y tolerancia del fármaco en estudio.
    - Identificación del paciente.
    - Factores pronósticos.
    - Valores iniciales que permitan apreciar la evolución del proceso patológico.
    - Datos del tratamiento.
    - Respuesta al tratamiento (resultados).
  2. *Forma de cumplimentar las respuestas* necesarias para proporcionar dicha información, utilizando para registrar los datos procedimientos tales como la representación alfanumérica, respuestas de elección múltiple, respuestas matriciales (filas y columnas) o escalas analógicas.
  3. *El diseño gráfico adoptado*, que facilite que la información se registra e interpreta de forma adecuada (formatos verticales, letra convencional, orden, instrucciones claras y uniformes...).

## 7 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DEL ENSAYO CLÍNICO

Una vez establecida la hipótesis de un ensayo clínico a partir de una idea inicial y definidos los propósitos del mismo mediante un protocolo, el ensayo clínico debe pasar por una serie de fases (Figura 4):

### 7.1. Fase previa al ensayo clínico

Comprende el conjunto de actuaciones orientadas a elaborar el proyecto de estudio y conseguir la autorización administrativa para su ejecución en el hospital.

En esta fase las actuaciones que tienen lugar incluyen de manera secuencial:

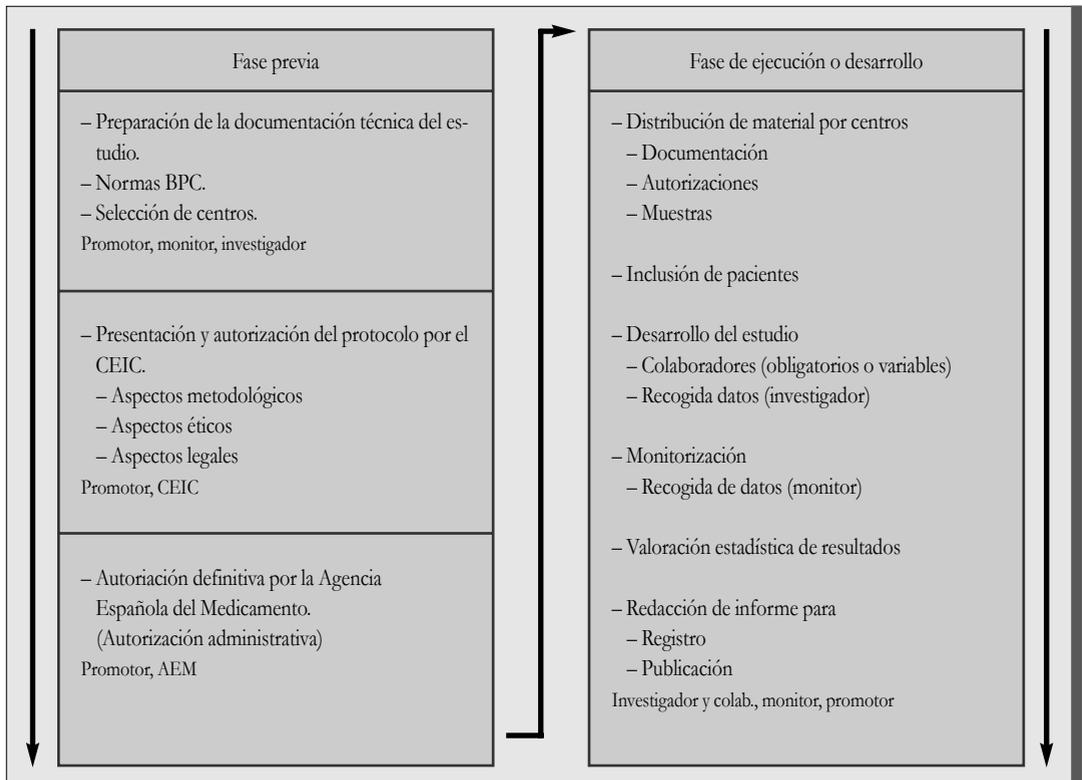
- *Preparación del protocolo:* dependiendo de los casos es realizado por el promotor cuando este es una persona o entidad ajena al investigador, o por el propio investigador cuando es él quien propone el estudio.
- *Selección de centros para la realización del ensayo.* En este ca-

so es el promotor o la persona por él elegida, es decir el monitor, quien se responsabiliza de llevar a cabo esta función, seleccionando el o los hospitales más idóneos para la realización del ensayo clínico en función de los requisitos necesarios para el estudio y sobre todo en función de los investigadores más expertos o interesantes para el ensayo.

- *Evaluación del ensayo por el CEIC.* El promotor presenta el protocolo al Comité Ético de Investigación Clínica acreditado, para su evaluación en los aspectos legales, metodológicos y éticos, a fin de obtener la aprobación necesaria para su tramitación posterior a las autoridades sanitarias.

Una vez que el Comité Ético de Investigación Clínica, el Director del hospital y el propio investigador han firmado los documentos de aprobación del protocolo, el promotor presenta el estudio a la Agencia Española del Medicamento (AEM) para obtener la aprobación definitiva que permita iniciar el ensayo clínico.

Figura 4. Descripción del proceso del ensayo clínico.



**7.2. Autorización administrativa del ensayo clínico**

La Ley del Medicamento indica (art. 65) que los ensayos clínicos, antes de ser iniciados, requieren la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFyPS). Actualmente todas las funciones que en materia de ensayos clínicos habían sido encomendadas a la DGFyPS, han sido asumidas por la Agencia Española del Medicamento (AEM), de manera que se agrupan en un único organismo las actividades de evaluación, autorización, registro y control de medicamentos de uso humano y veterinario.

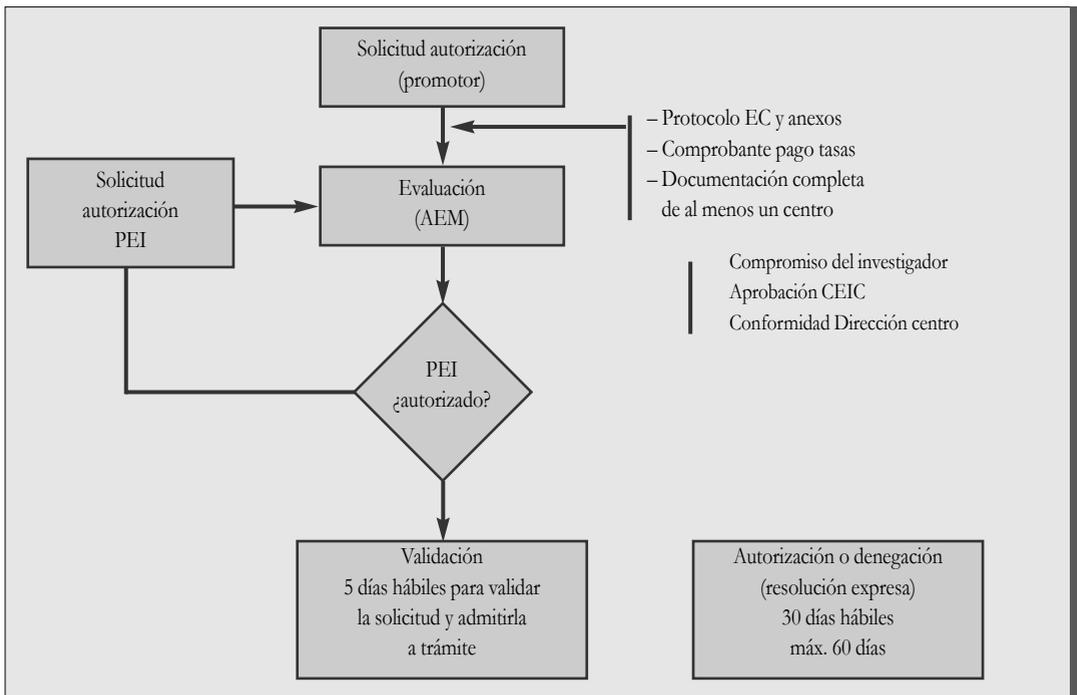
La solicitud de autorización de un ensayo clínico (Figura 5) debe dirigirse a la Agencia Española del Medicamento, junto con la documentación técnica del ensayo (protocolo del ensayo y sus anexos, manual del investigador y modelo de cuaderno de recogida de datos), el comprobante del pago de tasas y la documentación completa de al menos uno de los centros que vayan a participar en el ensayo. Esta última incluye el compromiso del investigador, aprobación del CEIC y la conformidad de la Dirección del centro donde se pretende realizar.

Desde el momento de la presentación de una solicitud de autorización de ensayo clínico, la AEM dispone de 5 días hábiles para validar la solicitud y admitirla a trámite. Aceptada la solicitud, la AEM emite una resolución expresa de autorización o denegación (o solicita las aclaraciones necesarias) en un plazo aproximado de 30 días naturales y en cualquier caso, dentro del plazo máximo de 60 días que establece la legislación vigente.

Una vez obtenida la autorización de la AEM, no puede iniciarse el ensayo en un centro hasta que el promotor disponga de la documentación completa correspondiente a ese centro (compromiso del investigador, aprobación del CEIC y conformidad de la Dirección del centro).

En ensayos multicéntricos se emite una única resolución por ensayo clínico, sin hacer mención a los centros participantes y que es válida para todos los centros. En estos casos es obligación del promotor notificar a la AEM cada nuevo centro que se incorpore al ensayo clínico incluyendo los siguientes datos: nº del ensayo clínico, código del promotor, nombre del centro que se incorpora, investigador principal en dicho centro y CEIC que ha aprobado el ensayo.

Figura 5. Autorización administrativa del ensayo clínico.



Antes de poder ser utilizadas en la investigación clínica, las entidades químicas objeto de estudio y que no sean principio activo de especialidades farmacéuticas registradas en España necesitan obtener la calificación de Producto en fase de Investigación clínica (PEI). Esta calificación se obtiene de la AEM<sup>(21)</sup> (circular 15/2001 de la AEM) después de garantizar la calidad del producto y su aptitud para ser utilizado en la investigación clínica en las indicaciones propuestas mediante la presentación de los resultados de estudios preclínicos orientados a establecer su perfil farmacológico y toxicológico. El proceso de autorización de un PEI es similar al descrito para un ensayo clínico.

### 7.3. Fase de ejecución o desarrollo del ensayo clínico

Comprende el conjunto de actuaciones que se inician con la notificación de la autorización de un ensayo clínico hasta la conclusión del mismo.

De manera abreviada, y siguiendo un orden cronológico se producen las siguientes actuaciones:

- Distribución en los centros seleccionados del material necesario para el estudio, muestras de investigación, formularios..., de manera que se encuentren disponibles en el momento de iniciar el ensayo.
- A continuación se inicia la inclusión de pacientes, que es responsabilidad directa del investigador.
- Durante el desarrollo del estudio intervienen distintas figuras y servicios del hospital dependiendo de la complejidad y naturaleza del ensayo clínico. Entre ellas se pueden mencionar como “obligatorios” el investigador, el farmacéutico, enfermería y personal de laboratorio, y como “variables” aquellos servicios o especialistas aplicables en cada caso.

A lo largo de esta etapa, que lógicamente es la más compleja y extensa del ensayo clínico, se hace indispensable la estrecha monitorización y seguimiento de la misma. Es responsabilidad del monitor vigilar que el protocolo se respete fidedignamente, a fin de que se cumplan todos los criterios y pautas en él establecidos, para poder detectar y corregir posibles desviaciones y conseguir que los datos producidos en el estudio sean de la máxima calidad.

Durante la realización del estudio es muy importante insistir en que el ensayo clínico debe estar reflejado en la historia clínica y los datos de los correspondien-

tes formularios deben proceder de la historia clínica del paciente.

- A medida que se van completando los casos, el monitor va recogiendo los datos correspondientes. Puede ocurrir que la recogida de datos, en vez de hacerse progresivamente, se haga sólo al final del estudio, en cuyo caso puede ser el propio promotor el responsable. Esto podría suceder cuando el promotor y el monitor sean la misma persona o simplemente porque la monitorización no está bien establecida.
- Una vez se ha completado el ensayo clínico, se procede a la valoración estadística de los resultados, realizada por:
  - El promotor, contando con la colaboración de un equipo de estadísticos en la mayoría de los casos
  - El monitor o el investigador en algunas ocasiones.
- Cuando se han interpretado los resultados del análisis estadístico, se procede a redactar un informe claro y conciso acerca de los resultados obtenidos con vistas a su utilización como documentación para el registro de un nuevo medicamento o proceder a la publicación de los mismos de acuerdo con los criterios establecidos en la legislación vigente<sup>6</sup>. En los estudios multicéntricos suele ser el promotor el encargado de coordinar una publicación conjunta, lo cual no es excluyente de que cada investigador publique sus propios resultados. Un ensayo clínico no debe considerarse finalizado hasta que los resultados no están publicados.

## 8 EL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL ANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El desarrollo de la investigación clínica es su estadio inicial se realiza en las unidades de investigación Fase I, y posteriormente se extiende a las estructuras asistenciales tanto de atención primaria (centros de salud) como especializada (hospitales).

La intervención del farmacéutico de hospital en los ensayos clínicos puede producirse en distintos momentos y con diferentes perspectivas o responsabilidades. Siguiendo la secuencia temporal del desarrollo de un ensayo clínico, puede concretarse en:

- *Antes de la autorización del ensayo clínico:* interviene fundamentalmente a través de su participación en los

Comités Éticos de Investigación Clínica y su principal responsabilidad consiste actualmente en la evaluación de protocolos. Mucho menos frecuente, aunque también posible, es su participación como promotor, investigador o monitor del estudio que se propone.

- *Después de la autorización del ensayo clínico:* interviene fundamentalmente como farmacéutico de hospital siendo su principal responsabilidad la gestión de las muestras del estudio. Para estudios concretos en los que pueda participar como promotor, investigador o monitor, estas funciones se extienden a la recogida y tratamiento de datos, seguimiento de procedimientos (BPC) o gestión de la calidad de la investigación.

Si bien estos son los puntos de mayor participación del farmacéutico de hospital en la investigación clínica, no podemos olvidar su participación en todos los aspectos de la información y su transmisión durante el ensayo clínico, así como las actividades que a través de una labor de asesoría o monitorización interna en el hospital, pueden favorecer el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas durante el desarrollo del estudio.

## 9 GESTIÓN DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La investigación clínica en el hospital exige la constitución de equipos interdisciplinarios que permitan conseguir un desarrollo más eficaz del ensayo clínico.

La responsabilidad del farmacéutico de hospital en el desarrollo de un ensayo clínico es fundamental teniendo en cuenta que el Servicio de Farmacia es el lugar, establecido por la normativa vigente<sup>(7)</sup>, donde se almacena, controla y dispensa el medicamento en estudio. La conveniencia de centralizar los aspectos relacionados con el control de medicamentos en ensayo clínico, la infraestructura y su responsabilidad en todos los aspectos de la utilización de medicamentos en el hospital hacen del Servicio de Farmacia un elemento básico en el equipo de ensayos clínicos del hospital.

Mediante la gestión de las muestras de medicamentos utilizados en ensayos clínicos, el Servicio de Farmacia contribuye directamente al desarrollo de éstos en el hospital garantizando la utilización correcta de los medicamentos, proporciona apoyo logístico a los investigadores y al promotor, y puede actuar como coordinador ayudando al investigador responsable de la

conducción del estudio en el cumplimiento de sus obligaciones con los sujetos del ensayo y presta asimismo una colaboración eficaz a los monitores y al CEIC en el seguimiento de los ensayos<sup>(22,23)</sup>.

Este trabajo en equipo requiere una información adecuada acerca de la actuación de cada uno de los profesionales sanitarios en las distintas etapas del ensayo clínico. En 1982 la A.S.H.P. publicó un documento titulado "Pharmacycoordinated Investigational Drug Service"<sup>(24)</sup> con la finalidad de actuar como manual para que administradores, farmacéuticos, promotores e investigadores clínicos dispongan de la información necesaria para conseguir la máxima seguridad, eficacia y validez de los estudios de medicamentos en el hospital.

Diversos autores han descrito también la implantación y funcionamiento en el Servicio de Farmacia de secciones específicamente orientadas a la gestión de medicamentos en investigación clínica, llegando a constituir una auténtica especialización clínica del farmacéutico y, según Lamport y Stewart<sup>(25)</sup>, parece adecuado que esta responsabilidad se asigne a farmacéuticos de plantilla relacionados con el centro de información de medicamentos.

Al mismo tiempo diferentes asociaciones (ASHP, JCAH, Council Pharmaceutical Society)<sup>(26-29)</sup> han editado normas o guías orientadas a establecer la participación del farmacéutico en los ensayos clínicos con el convencimiento de que su integración y participación activa puede ayudar al mejor desarrollo del estudio.

La participación del farmacéutico en la fase de ejecución del ensayo clínico abarca el conjunto de actuaciones orientadas a conseguir una correcta distribución y control de las muestras de ensayo y las actividades clínicas como la información y el seguimiento del ensayo que puede contribuir a conseguir un mejor resultado. El desarrollo de esta función ha sido progresivo y ha venido determinado más por la demostración de su utilidad que por el imperativo legal que supone.

La recepción, dispensación y control de las muestras de investigación clínica constituyen la actividad fundamental en la participación del Servicio de Farmacia en los ensayos clínicos en la mayoría de los hospitales. Por ello se considera prioritario establecer y desarrollar directrices y manuales de procedimientos adecuados para garantizar la gestión, manejo, conservación y uso de las muestras objeto de estudio.

Es además obligación del monitor comprobar que el almacenamiento, dispensación, devolución y docu-

mentación de los medicamentos en investigación son seguros y adecuados y es responsabilidad del promotor establecer procedimientos normalizados de trabajo que, como mínimo, regulen el suministro de la medicación en estudio, el registro de la dispensación a los sujetos del ensayo y el destino, conservación y devolución de dicha medicación<sup>(7)</sup>.

En general se recomienda que la dispensación de los fármacos en investigación en el hospital esté integrada en el sistema general de distribución de medicamentos. Sin embargo, hay que reconocer que en el ensayo clínico estas actividades presentan algunas peculiaridades que es necesario contemplar.

### 9.1. Recepción

Para cada ensayo clínico el Servicio de Farmacia debe disponer de una copia del protocolo y tener constancia de su autorización, tanto por el CEIC del centro como por las Autoridades Sanitarias. En caso contrario solicitará al promotor que incluya dicha documentación junto con el primer envío de medicamentos. El promotor presentará copia de la autorización expresa por la Agencia Española del Medicamento (AEM) o, en su defecto, del documento que la AEM le ha remitido informándole que el ensayo seguirá el procedimiento simplificado de autorización<sup>(30)</sup>. Aunque no sea obligatorio es una propuesta que los promotores aceptan sin dificultad.

El Real Decreto<sup>7</sup> 561/1993 establece que “las muestras de medicamentos o productos en fase de investigación clínica para utilización en ensayos clínicos serán proporcionadas gratuitamente por el promotor”. Señala también que “la distribución al investigador de las muestras para ensayo se realizará a través del Servicio de Farmacia del hospital donde se realice la investigación. Estos servicios acusarán recibo por escrito de la entrega de los productos y se responsabilizarán de su correcta conservación y dispensación; asimismo controlarán la medicación sobrante al final del ensayo”.

Según especifica el Real Decreto 561/1993 es obligación del promotor suministrar el medicamento que se va a investigar, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras estén adecuadamente envasadas y etiquetadas. Es decir, las muestras para un ensayo clínico deben estar envasadas y acondicionadas convenientemente, de manera que se facilite su dispensación y su uso correcto por el personal de enfermería y el paciente<sup>(23,24,26)</sup>, y perfectamente etiquetadas e identificadas con referencia expre-

sa de que se trata de “muestras para investigación clínica”<sup>(31)</sup>. Su etiquetado o rotulación garantizará, en cualquier momento, su perfecta identificación y las condiciones de su fabricación y control. Los datos mínimos que por imperativo legal constarán en la etiqueta se recogen en la Tabla 5.

En los ensayos doble ciego, el número de lote, nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora y el nombre del técnico responsable de las muestras no se incluirán en la etiqueta, sino en el documento que contenga la identificación del tratamiento, con el fin de no romper la igualdad entre las muestras.

El farmacéutico, en el momento de la recepción de las muestras para investigación clínica, verificará el contenido del envío frente al albarán o nota de entrega correspondiente, anotando las discrepancias, si las hubiere<sup>(32)</sup>, y comprobará que en la etiqueta consten, como mínimo, los datos establecidos<sup>(7)</sup>, quedando identificado el contenido<sup>(26,27,29)</sup>. Respecto a este último aspecto de la identificación de las muestras se siguen detectando defectos importantes, pese a que la normativa que lo regula lleva años en vigor y es concreta, lógica y fácil de cumplir<sup>(26,33)</sup>. Es importante también señalar que cada envase tiene que estar convenientemente identificado de manera que si un envase contiene otro en su interior, éste debe estar igualmente identificado.

Efectuados los controles citados anteriormente, el Servicio de Farmacia acusará recibo por escrito de la entrega de los productos, consignando fecha, firma y

Tabla 5. Datos mínimos que deben figurar en las muestras de medicamentos en investigación clínica.

1. Código del protocolo.
2. Número de unidades y forma galénica.
3. Vía de administración.
4. Nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora.
5. Nombre del Director Técnico responsable.
6. Número de lote.
7. Fecha de caducidad.
8. Condiciones especiales de conservación, si las hubiera.
9. La inscripción “Muestra para investigación clínica”.

sello, siendo necesario llevar un registro de entradas que facilite la contabilidad posterior de las muestras.

Además de remitir los acuses de recibo al promotor, se enviará también una copia al investigador principal, ya que las normas de buena práctica clínica exigen que figuren en su documentación, pero no se procederá a su dispensación mientras no exista constancia de la autorización del ensayo y se disponga del protocolo para poder verificar las prescripciones.

Recibidas las muestras se debe estimar el consumo esperado (ej.: mensualmente) de acuerdo con el protocolo y consultando al investigador y, en consecuencia, se establecerán los niveles mínimos alertantes para la solicitud de nuevos envíos planificando el suministro para hacerlo compatible con el espacio disponible.

Para llevar acabo de forma adecuada la recepción, es preciso disponer para cada medicamento de la siguiente información<sup>(24, 31, 32)</sup>:

1. Nombre, dirección, teléfono y fax de contacto del promotor.
2. Nombre, teléfono y fax del monitor del estudio.
3. Periodo de tiempo para la entrega de las muestras desde su solicitud al promotor.
4. Stock mínimo de alerta para efectuar una nueva adquisición.

Diversos autores<sup>(34)</sup> han analizado los problemas inherentes a la presentación de los medicamentos en ensayo clínico, destacando entre ellos: falta de instrucciones concretas para su reconstitución y/o administración, ausencia de equipo de administración, manipulación indebida (ej.: reenvasado, reconstitución incorrecta, etc.) y presentación inadmisibles (ej.: frascos multidosis de cápsulas o comprimidos).

Respecto al acondicionamiento de las muestras, se considera conveniente la inclusión en el mismo de todas aquellas ayudas que puedan mejorar el cumplimiento y control del tratamiento y optimizar así la calidad del proceso<sup>(24, 26)</sup> (ej.: instrucciones concretas impresas en la etiqueta, envasados unitarios en blisters, etc.).

Concretamente las directrices dadas por la ASHP a la industria farmacéutica<sup>(20)</sup> contemplan que, aparte de la información recogida en el protocolo, se proporcione al Servicio de Farmacia los datos que se consideren relevantes para el correcto manejo y utilización de las muestras en investigación clínica (Tabla 6).

**Tabla 6. Datos para el correcto manejo y utilización de muestras en investigación clínica (ASHP).**

1. Condiciones de almacenamiento requeridas antes y después de su preparación.
2. Tipo y cantidades de diluyentes recomendadas para la reconstitución y administración y la concentración final resultante de principio activo.
3. Necesidad de filtración.
4. Estabilidad del producto preparado (ej.: reconstituido o diluido).
5. Compatibilidad con otros productos.
6. Sensibilidad a la luz.
7. Instrucciones especiales para la preparación y administración.

## 9.2. Conservación

Es responsabilidad del Servicio de Farmacia que las muestras para ensayo clínico se hallen adecuadamente conservadas y seguras<sup>(26, 29, 30)</sup>.

Resulta conveniente que el almacenamiento se realice en un lugar específico separado del resto de los medicamentos, con espacio suficiente y en áreas apropiadas y señaladas a tal efecto dentro del Servicio de Farmacia, con objeto de evitar las pérdidas o la utilización inadecuada de las muestras. Puede llegar a requerirse un lugar de almacenamiento adicional, incluyendo frigorífico<sup>(24, 32)</sup>.

Asimismo se aconseja que la colocación se lleve a cabo, a ser posible, por protocolos y ordenadas las muestras de modo que se facilite su dispensación y con atención especial a sus condiciones de conservación, desde temperatura ambiente controlada hasta temperatura de congelación. Resulta útil utilizar una guía de localización como la expuesta por Abel et al.<sup>(35)</sup> en la que en un formato estándar se especifica para cada medicamento, con referencia a nombre y número de protocolo, la situación exacta indicando la sección concreta del Servicio de Farmacia donde se encuentra: estantería, frigorífico, armario de seguridad, unidad de mezclas intravenosas, farmacia satélite, etc., de tal modo que cualquier farmacéutico aunque no esté familiarizado con los protocolos pueda dispensar muestras para investigación clínica de forma correcta y rápida.

Mención especial requiere también el control de caducidad. En el caso de que alguna muestra alcance su fecha de caducidad hay que contactar con el promotor y si éste autoriza una extensión de la fecha de caducidad deberá remitir un certificado de reanálisis que acredite la validez de la extensión de la nueva fecha y proceder o autorizar al Servicio de Farmacia al reetiquetado correspondiente de las muestras afectadas.

Por otra parte, para aquellos casos en que el Servicio de Farmacia asume la responsabilidad de conservar las claves de randomización de las muestras para investigación clínica, es importante señalar que dichos códigos de randomización deben localizarse en un lugar accesible al personal sanitario de modo que en caso de emergencia se pueda conocer el tratamiento administrado al paciente<sup>(26)</sup>.

### 9.3. Prescripción

En la fase de ejecución de un ensayo clínico para conseguir un control adecuado de las muestras es imprescindible que su dispensación se efectúe

contra petición escrita, siendo además conveniente por sus indudables ventajas, que la prescripción sea individualizada.

La experiencia indica que para la dispensación de estos medicamentos puede ser de interés la utilización de un modelo especial de orden médica específico para "Muestras de Investigación Clínica", fácilmente distinguible del resto, que precise todos los datos necesarios del modo más simplificado posible. La Tabla 7 recoge las características que debe cumplir esta orden médica<sup>(25,31,36,37)</sup>.

Entre las razones que avalan la necesidad de una prescripción especial se han citado<sup>(36)</sup>:

1. Necesidad de distinguir con claridad la dispensación de estos fármacos respecto a los registrados. Facilita la introducción de datos al sistema de registro de dispensaciones y evita errores de dispensación del personal de Farmacia.
2. Necesidad de que en la prescripción figuren datos del investigador o del protocolo que no se contemplan en el sistema de dispensación normal.

Tabla 7. Características de la prescripción (orden médica) para "Muestras de Investigación Clínica".

Impreso autocopiable de formato similar al de órdenes médicas pero fácilmente distinguible del mismo (diferente color, a ser posible, e identificación).

– Contenido de la porción "original" que queda en la Historia Clínica:

1. Identificación del paciente.
2. Localización del paciente: número de cama o ambulatorio.
3. Servicio o Unidad clínica responsable.
4. Nombre del investigador principal.
5. Identificación del ensayo: título o código.
6. Fármaco en investigación: dosis/día y cantidad solicitada.
7. Nombre y firma del médico prescriptor.
8. Fecha de prescripción.

– Contenido de la "autocopia" que llega al Servicio de Farmacia:

Autocopia de los datos de la porción anterior e inclusión posterior de:

1. Código interno del ensayo (correlativo).
2. Cantidad, número de lote y fecha de caducidad del fármaco dispensado.
3. Clave de randomización o identificación del paciente según protocolo.
4. Identificación y firma del farmacéutico que dispensa.
5. Fecha de dispensación.

3. Constancia de las prescripciones en la historia clínica.
4. Archivo separado en el Servicio de Farmacia de estas prescripciones numeradas o fechadas secuencialmente<sup>(32)</sup>.

#### 9.4. Dispensación

La legislación vigente<sup>(7)</sup> establece que el Servicio de Farmacia es responsable de la correcta dispensación de las muestras para ensayo clínico. Actualmente se considera que una actuación rigurosa en la dispensación de las muestras es la aportación fundamental del farmacéutico a la seguridad de los pacientes y al correcto desarrollo de los ensayos clínicos y la esencia misma de su participación en ellos<sup>(22)</sup>.

La dispensación de los fármacos en investigación en el hospital debería integrarse en el sistema general de dispensación pero teniendo en cuenta sus características propias, que se comentan a continuación.

Para que todo el proceso de dispensación se desarrolle de forma adecuada es preciso que quede reflejado, y a ser posible de forma estandarizada, en unas normas de dispensación. Estas normas contemplan un procedimiento específico de dispensación adaptado a cada ensayo y acordado con el investigador, que facilita el proceso y ayuda a minimizar errores y constituyen, por tanto, un factor clave para la garantía de la calidad, ya que con ellas se asegura que las sucesivas dispensaciones se realizarán correctamente y que se efectuarán los controles necesarios siempre de la misma forma, aunque los realicen personas diferentes. Las normas de dispensación deben describir con detalle el proceso de dispensación y de registro de datos de la forma más breve y concisa posible<sup>(32,35)</sup> (Tabla 8).

En el proceso de dispensación es preciso considerar los requerimientos siguientes<sup>(24)</sup>:

##### – Verificación del consentimiento informado

Para la dispensación correcta de las muestras en ensayo clínico es conveniente comprobar en primer lugar que se dispone del consentimiento informado del paciente antes de iniciar la primera dispensación. Con este fin es útil el envío de una copia de los impresos de consentimiento al Servicio de Farmacia, así como mantener un fichero de pacientes autorizados para cada ensayo.

##### – Información sobre el medicamento

El farmacéutico debe tener información previa y adecuada sobre los fármacos en investigación y disponi-

Tabla 8. Información que debe contener el procedimiento específico de dispensación

1. Título abreviado.
2. Número de protocolo.
3. Investigador Principal.
4. Información general sobre el fármaco en estudio.
5. Objetivos del ensayo.
6. Diseño del ensayo.
7. Tratamiento a seguir.
8. Procedimiento de dispensación especificando:
  - Tipo de prescripción
  - Tipo de dispensación, localización y acondicionamiento de las muestras
  - Instrucciones para completar los registros de dispensación y el control de inventario.
9. Referencias para ampliar información.

ble para todos los implicados en el ensayo.

Se recomienda la elaboración para cada fármaco en estudio de resúmenes de protocolo u “hoja de datos”. Una copia de esta hoja se debe mantener en el área de dispensación del Servicio de Farmacia, accesible en todo momento para ser revisada por el farmacéutico que dispensa y otra copia se enviará con la primera dispensación a las unidades clínicas correspondientes para ser consultada por el personal de enfermería que administra estos medicamentos<sup>(36)</sup>. Resulta conveniente que, antes de comenzar el ensayo, el farmacéutico revise personalmente el contenido de este impreso con el personal de enfermería que va a estar implicado en el estudio.

##### – Registro de la dispensación.

La dispensación correcta de las muestras de ensayo clínico exige realizar previamente una verificación de la prescripción, comprobando que se ajusta a lo establecido en el protocolo, con atención especial al esquema de dosificación, rango de dosis, duración de tratamiento y criterios de inclusión. Con este fin resulta útil que el farmacéutico revise la “hoja de datos” donde figuran los datos más relevantes que deben ser contrastados consultando con el protocolo si fuera preciso.

Si el médico omite la cantidad de medicación solicitada, el farmacéutico, en función de lo acordado, po-

drá dispensar automáticamente una cantidad determinada que, según el diseño del ensayo, puede ser el envase para el próximo periodo de tratamiento o la cantidad necesaria hasta la próxima visita programada. Pero no hay que olvidar que ante cualquier duda se debe contactar con el investigador y aclararla antes de proceder a la dispensación.

El farmacéutico que dispensa debe informar a los pacientes y persuadirles para que devuelvan los medicamentos sobrantes o no utilizados durante el ensayo, así como llevar un control de muestras dispensadas y muestras devueltas que deben quedar registradas para facilitar la contabilidad de las mismas y la valoración del grado de cumplimiento del tratamiento<sup>(39)</sup>, aspecto éste de gran trascendencia en el desarrollo del ensayo ya que el fallo en la observancia de la prescripción puede influir decisivamente en los resultados de un ensayo clínico<sup>(40)</sup>.

El registro de la dispensación es otro requerimiento importante dentro del proceso de dispensación de muestras para investigación clínica que permite controlar el rigor y la calidad de dicho proceso. Hay que registrar por procedimientos manuales o informáticos<sup>(41,42)</sup> todas las dispensaciones efectuadas, tanto las realizadas directamente al paciente como al investigador o a las unidades clínicas correspondientes. El impreso de registro recogerá la información precisa (Tabla 9) de modo que

puedan conocerse los pacientes que han recibido un determinado lote de fármaco y su fecha de caducidad, número de tratamiento, número o nombre de secuencia, nombre del brazo o rama correspondientes si existieran, fecha y cantidad dispensada, así como facilitar la contabilidad de las muestras y el control del cumplimiento terapéutico<sup>(24,32,35)</sup>.

Se generarán por tanto dos tipos de registros, un registro cronológico de la dispensación para cada protocolo y un registro acumulativo de la dispensación por paciente individualizado<sup>(43)</sup>. Cabe señalar la necesidad de combinar la seguridad de la dispensación con la exigencia de confidencialidad respecto a la identidad de los sujetos de ensayo. Para dispensar con seguridad nunca se debe omitir el nombre completo del paciente, pero las copias que se entreguen al monitor estarán adecuadamente anonimadas.

Finalmente, cuando a través de los registros de dispensación se observa que no hay movimiento de las muestras de un ensayo determinado, el farmacéutico debe analizar las causas de dicha inmovilidad y averiguar si corresponde a una suspensión o a finalización del ensayo.

### 9.5. Acondicionamiento y etiquetado

En ocasiones puede ser necesario el reenvasado de las muestras en dosis unitarias o en otros tipos de contenedor que faciliten su dispensación y administración. En estos casos se deberá incluir en la etiqueta la información habitual (nombre del medicamento, dosis, número de lote...) sin olvidar el número o código de protocolo y la frase "muestra para investigación clínica".

Cabe señalar que, para mayor seguridad del paciente, sería conveniente dispensar la medicación en dosis unitarias y en formas de administración listas para su uso, minimizando en lo posible todo tipo de manipulación por parte del personal de enfermería y/o el propio paciente.

Interés particular tiene la preparación adecuada de soluciones parenterales de citostáticos en investigación, elaboración que se llevará a cabo por el Servicio de Farmacia contemplando e informando sobre las precauciones necesarias en su manipulación<sup>(44)</sup>.

En el momento de la dispensación y especialmente cuando ésta se realiza directamente al paciente es conveniente utilizar, además de la etiqueta con la identificación requerida oficialmente, una etiqueta auxiliar con

Tabla 9. Descripción del detalle de un registro de dispensación.

1. Fármaco.
2. Nombre y nº de protocolo.
3. Promotor.
4. Investigador principal.
5. Instrucciones especiales.
6. Nombre del paciente.
7. Nº de historia clínica.
8. Prescriptor.
9. Forma farmacéutica y dosis.
10. Nº de tratamiento, nº y nombre de secuencia y nombre del brazo.
11. Cantidad dispensada/devuelta.
12. Nº de lote.
13. Fecha de caducidad.
14. Fecha de dispensación.
15. Balance de existencias.
16. Farmacéutico que dispensa.

el fin de incluir información adicional que pueda ser trascendente como: dirección y número de teléfono del Servicio de Farmacia, nombre del paciente, nombre del prescriptor, nombre o código del fármaco en estudio, cantidad dispensada, fecha de dispensación e iniciales del farmacéutico que dispensa<sup>(31,32)</sup>.

### 9.6. Devolución

El Servicio de Farmacia debe controlar la medicación sobrante al final del ensayo<sup>(7)</sup>.

Cuando el Servicio de Farmacia reciba notificación o tenga constancia de que un ensayo ha concluido, procederá a realizar un balance de las muestras devolviendo al promotor el sobrante, que comprende todas las muestras no administradas incluyendo también los envases abiertos o parcialmente utilizados. Asimismo se devolverán al promotor todas aquellas muestras que hayan alcanzado su fecha de caducidad.

Toda devolución quedará registrada haciendo constar la fecha en que se realiza y archivando el justificante de la misma así como la confirmación de su recepción por el promotor<sup>(24,26)</sup>. Si hay acuerdo con el promotor, la medicación sobrante al final del ensayo o caducada podrá ser destruida por el Servicio de Farmacia registrándose también dicha actuación<sup>(27)</sup>.

En todo caso la devolución de las muestras no utilizadas facilita el control del cumplimiento del tratamiento por el paciente y del cumplimiento del protocolo por el investigador durante la realización del ensayo.

### 9.7. Control de inventario

Para llevar a cabo una correcta gestión de las muestras en investigación clínica es imprescindible realizar un control de inventario<sup>(35,43,45)</sup>.

Stolar<sup>(24)</sup> ha propuesto un modelo sencillo de impreso de control de existencias en el que registra para cada número de lote de un medicamento determinado los datos siguientes:

- Fecha.
- Cantidad recibida.
- Unidad de destino (paciente o unidad clínica).
- Cantidad dispensada.
- Balance de existencias.

Según las directrices dadas por la ASHP<sup>(37)</sup> el registro también debería contemplar la identificación del promotor.

El farmacéutico tiene que analizar periódicamente la situación del stock para comprobar si es suficiente para el adecuado desarrollo del ensayo<sup>(24,35)</sup>. También debe contrastar periódicamente los registros de dispensación y de control de inventario con las existencias reales y, en el caso de que existan discrepancias, deberán ser anotadas, investigadas y corregidas. Tankanow et. al<sup>(32)</sup> proponen para ello la realización de un inventario físico con periodicidad mensual, registrándose para cada medicamento sometido a control la fecha, el nombre del farmacéutico que lo verifica, la cantidad real existente y el balance registrado que figura en el impreso de control de inventario. Cuando se observen diferencias, éstas serán investigadas y posteriormente reajustadas quedando constancia de la resolución tomada. De este modo se efectúa de forma continua el correcto balance de inventario, realizándose el inventario final al concluir el ensayo.

### 9.8. Archivo de registros, informes y estadísticas generales

De acuerdo con la sistemática desarrollada en los apartados anteriores para llevar a cabo la correcta distribución y control de las muestras en investigación, al finalizar un ensayo clínico el Servicio de Farmacia tendrá archivado los documentos siguientes:

- Protocolo del ensayo y “hoja de datos”.
- Normas de dispensación para las muestras en investigación.
- Notificación de autorización del ensayo.
- Justificante de recepción de muestras.
- Justificante de devolución al promotor de muestras sobrantes y caducadas.
- Registro de solicitud, recepción y devolución de muestras.
- Registro de verificación de la etiqueta de las muestras.
- Órdenes médicas dispensadas numeradas o fechadas secuencialmente.
- Registro cronológico de la dispensación para cada protocolo.
- Registro acumulativo de la dispensación por paciente individualizado.
- Registro de control de inventario: balance de muestras recibidas, dispensadas y devueltas.

- Registro de verificación del inventario físico o existencias reales.
- Notificación de la finalización del ensayo.
- Correspondencia con el promotor, monitor e investigador.

El diseño y mantenimiento de los diferentes registros debe realizarse de tal modo que puedan generarse adecuada y fácilmente estadísticas sobre informes descriptivos y permita disponer de archivos o ficheros clasificados de forma diversa que proporcionen también información cruzada sobre la situación y desarrollo de los diferentes ensayos clínicos<sup>(51,52,55,57,43,46)</sup>, como por ejemplo:

- Listado de medicamentos indicando los diferentes protocolos, promotores, investigadores y sujetos del ensayo.
- Listado de promotores indicando medicamentos, protocolos e investigadores.
- Listado de investigadores indicando medicamentos en estudio, protocolos y promotores.
- Listado de servicios o unidades clínicas indicando medicamentos, protocolos y promotores.
- Listado de pacientes indicando medicamentos estudiados, protocolos e investigadores.
- Relación de pacientes incluidos en un ensayo ordenada alfabéticamente.
- Relación de pacientes incluidos en un ensayo ordenada según la fecha de entrada en el mismo.
- Listado de fechas de caducidad.
- Listado de ensayos clínicos iniciados en fase de desarrollo.
- Listado de ensayos clínicos finalizados.
- Listado de ensayos clínicos suspendidos.
- Listado de ensayos clínicos según criterios diversos.

Con todo ello, además de cumplir la legislación en lo referente a la dispensación y control de muestras para investigación clínica se puede recuperar información de gran utilidad para el seguimiento de los ensayos y la realización de estudios retrospectivos<sup>(47,48)</sup>.

## 10 ACTIVIDADES CLÍNICAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Además de las actividades clínicas que se derivan de la utilización de los perfiles farmacoterapéuticos obtenidos con el sistema de control de medicamentos

existente en el hospital, y que no difieren en el caso de los medicamentos en ensayo clínico de las efectuadas con el resto de los medicamentos, la integración del farmacéutico en los ensayos clínicos puede facilitar su actuación en aspectos tales como:

- Monitorización y seguimiento de pacientes en ensayo clínico, colaboración con el investigador en la recogida o determinación de parámetros analíticos.
- Registrar y canalizar las reacciones adversas observadas en pacientes incluidos en el ensayo clínico intentando establecer la relación causal con el mismo.
- Efectuar tareas de información que ayuden al cumplimiento del protocolo.

Para ello el farmacéutico debe tener información previa y adecuada sobre los fármacos en investigación utilizados, que incluye los aspectos siguientes:

1. Condiciones de conservación antes y después de su preparación.
2. Tipo y volumen de diluyentes a utilizar en la reconstitución y/o administración y concentración final del principio activo.
3. Estabilidad del producto una vez reconstituido o diluido.
4. Instrucciones especiales para la preparación y administración.
5. Vías y formas de administración recomendadas.
6. Efectos adversos durante o después de la administración y forma de evitarlos o tratarlos.
7. Régimen usual de dosificación.

Las principales fuentes de información son: la literatura médica (generalmente insuficiente en estudios iniciales, ej: de fase I), la información contenida en el envase (condiciones mínimas de conservación, dosis, diluyentes y estabilidad), el manual del investigador (proporcionado por el promotor y que contiene los datos clínicos conocidos sobre el medicamento) y la información procedente del promotor (estabilidad, compatibilidad, acondicionamiento).

Esta información debe estar disponible de forma concisa y fácilmente comprensible para todos los implicados en el ensayo. Por tanto se recomienda la elaboración para cada fármaco en estudio de resúmenes de protocolo u “hojas de datos” que, preparadas por el Servicio de Farmacia y supervisadas por el investigador, recojan la información más importante.

A continuación se recoge de forma resumida los diferentes aspectos que según diversos autores<sup>(23,31,32,35,38,44)</sup> debe contemplar y desarrollar la información contenida en la denominada “hoja de datos”:

1. Objetivo del ensayo.
2. Experiencia y razón de ser del proyecto.
3. Identificación del medicamento:
  - Nombre y sinónimos.
  - Estructura química.
  - Grupo terapéutico.
  - Disponibilidad actual.
4. Forma farmacéutica y dosis.
5. Localización de muestras.
6. Información farmacéutica:
  - Condiciones de conservación antes y después de su preparación.
  - Tipo y volumen de diluyentes a utilizar en la reconstitución.
  - Estabilidad del producto una vez reconstituido o diluido.
  - Instrucciones especiales para la preparación y administración.
  - Vías y formas de administración recomendadas
  - Precauciones que se deben tomar durante su manipulación.
  - Recomendaciones a seguir con las dosis no utilizadas.
7. Farmacología. Mecanismo de acción.
8. Precauciones y contraindicaciones.
9. Farmacocinética.
10. Efectos adversos.
11. Interacciones del medicamento:
  - interacciones medicamento medicamento;
  - interacciones medicamento alimento;
  - alteraciones de pruebas de laboratorio;
  - incompatibilidades.
12. Dosis terapéutica usual e intervalo de dosificación.
13. Nombre y número de teléfono del investigador principal, coinvestigadores y personas de contacto para situaciones de emergencia.
14. Bibliografía.

Las “hojas de datos” originales de todos los ensayos se recopilan en el Servicio de Farmacia, junto con el archivo de protocolos<sup>(32)</sup>, facilitándose la reproducción cuando se precise.

Parte de la información debe transmitirse también al paciente, sobre todo ambulatorio, de manera que

complete la recibida del investigador para la obtención del consentimiento, especialmente en aquellos aspectos que han referencia a la utilización de las muestras, requerimientos de conservación, preparación y administración, posibles efectos adversos o interacciones y precauciones que se deben tomar.

La información que conviene proporcionar al paciente se centra en los siguientes puntos<sup>(49)</sup>:

1. Requerimientos de conservación de las muestras objeto de estudio.
2. Esquema de dosificación. Puede ser oportuno diseñar una tabla de medicamentos, dosis y tiempos de administración que sea fácilmente comprensible por el paciente.
3. Recomendaciones sobre cuándo debe tomar las muestras, antes, durante o después de las comidas.
4. Información sobre posibles efectos adversos e interacciones.
5. Instrucciones para que devuelva las dosis no utilizadas en futuras visitas.
6. Información sobre terapéutica concomitante, ingesta de comidas, alcohol, bebidas con cafeína u otros alimentos que puedan ser relevantes para el estudio.
7. Detalles sobre cómo debe completar los impresos de autoevaluación incluidos en el protocolo.
8. Datos sobre las personas con las que debe contactar en caso de emergencia, duda o aparición de efectos adversos.

## 11 ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA Y DOCENCIA

Muchos de los medicamentos en investigación, medicamentos registrados y por supuesto las muestras de ensayo preparadas por el Servicio de Farmacia del hospital, carecen de estudios de estabilidad y compatibilidad, principalmente en las condiciones de empleo.

Ello plantea un amplio campo a la actuación del farmacéutico en tareas de investigación tan importantes para los resultados del ensayo como los aspectos terapéuticos. Requiere una dotación e infraestructura analítica e instrumental que puede ser compartida con otros servicios del hospital o incluida en las necesidades del ensayo clínico contribuyendo a mejorar la dotación instrumental del Servicio de Farmacia.

La investigación farmacéutica en el ensayo clínico ayudará a obtener información en aspectos tales como:

- Estabilidad y compatibilidad de medicamentos en distintos diluyentes y con otros fármacos.
- Efecto del pH y temperatura sobre las formas de dosificación.
- Caducidad del medicamento en distintas formas de envase unitario.
- Estabilidad, biodisponibilidad y aceptación por el paciente de distintas formulaciones y formas de dosificación.
- Condiciones para la monitorización farmacocinética del producto.
- Desarrollo y evaluación de métodos analíticos para formas de dosificación y contenido en líquidos biológicos.
- Determinación de partículas materiales, dializabilidad, etc.

El desarrollo de esta investigación puede ser tan importante como los aspectos terapéuticos del estudio. El farmacéutico está en situación privilegiada para apreciar y comprender su importancia ya que abarca una doble perspectiva en el estudio clínico de fármacos al incluir a la orientación clínica o de utilización del fármaco la orientación experimental farmacéutica.

Esta actuación se puede materializar en proporcionar información sobre materias tales como formulación o envasado a los promotores o investigadores para el diseño de protocolos, identificar áreas de investigación farmacéutica que presentan carencias o deficiencias en los estudios, y planificar y conducir programas de investigación farmacéutica propios.

El farmacéutico desde el Servicio de Farmacia o como miembro permanente del Comité Ético de Investigación Clínica puede colaborar con eficacia en programas de docencia sobre metodología del ensayo clínico, mediante la colaboración en la organización de cursos, sesiones clínicas, reuniones abiertas del Comité, conferencias en el área, etc., que contribuyan a mejorar la evaluación y desarrollo de los ensayos clínicos.

Los programas de formación deben contemplar los aspectos metodológicos técnicos y los correspondientes a la evaluación ética de los ensayos clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hampton JR. The end of clinical freedom. *Br Med J* 1983; 287(6401);1237-8.
2. Vila JL, Giráldez J. Investigación. En: *Farmacia Hospitalaria* 2ª edición. Emisa ed. Madrid 1992.
3. Sharpe J. *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*. 2ª Ed. Brown Th.R. y Smith, MC. Ed. William & Wilkins. Baltimore 1986.
4. Suchman, EA. *Evaluative Research*. Russell Sage Foundation. New York, 1983. Pág. 125-128.
5. Grady C. *Ethical Principles in Clinical Research*. En: *Principles and Practice of Clinical Research*. Gallin JI. Ed. Academic Press, California, 2002.
6. Ley 25/1990 de 20 de Diciembre, del Medicamento. *Boletín Oficial del Estado*, 1990.
7. Real Decreto 561/1993, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos. *Boletín Oficial del Estado*, 1992.
8. Real Decreto 414/1996, por el que se regulan los productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, 1996.
9. Circular 3/01 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre investigaciones clínicas con productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.
10. Galende I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. *Med Clin* 1993; 101:20-23.
11. Gracia D. *Primum non nocere*. El principio de no maleficencia como fundamento de la ética médica. Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1990.
12. Dal-Ré R, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F, et al. Propuesta de aplicación de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal en las hojas de información y consentimiento de los pacientes en los ensayos clínicos. *Medi Clin* 2001; 117:751-756.
13. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
14. Vallvé C. Buena Práctica Clínica. Recomendaciones internacionales en investigación tera-

- péutica. En: Farmaindustria. Serie científica. Madrid, 1990.
15. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP/ICH/135/95. Note for Guidance on Good Clinical Practice. 1996.
  16. Fidler K, Koch I. The protocol. En: Handbook of clinical drug re-search. Blackwell, Oxford, 1987.
  17. De Maar EWJ. The global care clinical protocol and its rational adaptations. *Drug Inf Journal* 1986; 20: 257-61.
  18. Wright P, Haybittle J. Design of forms for clinical trials (1). *BMJ* 1979; 2:529-30.
  19. Wright P, Haybittle J. Design of forms for clinical trials (2). *BMJ* 1979; 2:590-2.
  20. Wright P, Haybittle J. Design of forms for clinical trials (3). *BMJ* 1979; 2:650-1.
  21. Circular 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento sobre Productos en fase de Investigación Clínica (PEI) y las instrucciones para los solicitantes de autorización de ensayos clínicos y PEIs. 2001.
  22. Ferrer MI. La gestión de las muestras de ensayo por el Servicio de Farmacia. *Boletín ICB* 1995; (15): 9-12.
  23. Idoate A, Giráldez J, Jiménez-Torres NV, et al. Participación actual del farmacéutico del hospital en los ensayos clínicos de España. *Revista S.E.F.H.* 1989; 13:5-12.
  24. Stolar MH. Pharmacy-coordinated investigational drug services. En: American Society of Hospital Pharmacist. Bethesda, 1987.
  25. Lamport JM, Stewart BJ. Role of the pharmaceutical profession in clinical trials. *Pharm J* 1986; 237:722-3.
  26. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Guidelines for the Use of Investigational Drugs in Organized Health-Care Settings. *Am J Hosp Pharm* 1991, 48:315-9.
  27. Council Pharmaceutical Society. Guidelines for dealing with clinical trials. *Pharm J* 1985; 234:322.
  28. Hoffmann RP. The Use of Investigational drugs – JCAHO. *Hosp Pharm* 1988; 23:905-9.
  29. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines for the Use of Drugs in Clinical Research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55:369-76.
  30. Cuarema E. Cómo mejorar la comunicación entre los distintos implicados en un ensayo clínico. En: II Seminario sobre Ensayos Clínicos. Cómo agilizar la realización de ensayos clínicos en España. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1996; 45-53.
  31. Cohen IA, Foote ML, Kirking DM, et al. Investigational Drug Practices in Michigan Hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46:1370-5.
  32. Tankanow RM, Savitsky ME, Volger BW, et al. Quality Assurance Program for a Hospital Investigational-drug Service. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46:962-9.
  33. Agustín MJ, Idoipe A, Viñuales MC, et al. Calidad de la identificación de muestras para investigación clínica. *Farm Hosp* 2001; 25(Supl):136.
  34. Workshop "Clinical Trial Supplies". Paris: Drug Information Association, 1991, 18-19 April.
  35. Abel JF, Moore RA, Foster TJ. Use of a Personal Computer to Support an Investigational Drug Service. *Hosp Pharm* 1990; 25:127-33.
  36. Idoate A, Cainzos MD, Idoipe A. Ensayos Clínicos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A. *Farmacia Hospitalaria*, 2ª ed. Editorial Médica Internacional, Madrid, 1993; 645-91.
  37. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Guidelines for the Use of Investigational Drugs in Institutions. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40:449-51.
  38. Gouveia WA, Decker EL. Regulatory Authority affecting American Drug Trials: Role of the Hospital Pharmacist. *Drug Inf J* 1993; 27:129-34.
  39. Council Pharmaceutical Society-Guidelines for dealing with clinical trials. *Pharm J* 1985; 234:322.
  40. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. Zéneca Farma/Ergon. Madrid, 1993.
  41. Idoate A, Giráldez J, Idoipe A, et al. Aplicación informática para dispensación y control de medicamentos en fase de investigación clínica. *Farm Hosp* 1995; 19:24-30.
  42. Atienza M, Álvarez del Vayo C, Valdivia ML, et al. Programa informático para el seguimiento de ensayos clínicos. *Farm Hosp* 1997; 21: 327-32.
  43. Ryan ML, Colvin CL, Tankanow RM. Development and Funding of a Pharmacy-Based Investigational Drug Service. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44:1069-74.

44. Hoffmann RP. The Use of Investigational drugs – JCAHO. *Hosp Pharm* 1988; 23:905-9.
45. Avendaño C. Inspecciones: FDA y Comunidad Europea. En: García F, Martín M, Muñoz M, editores. II Reunión de Actualización en ensayos Clínicos con Medicamentos. Zéneca Farma/Ergon, Madrid, 1996; 21-9.
46. Cipywnyk DM, McBride J. A Survey of Pharmacy-Coordinated Investigational Drug Services. *Can J Hosp Pharm* 1991; 44:183-8.
47. Vázquez JR, Moncín C, Huarte R, et al. Ensayos Clínicos: participación del servicio de farmacia. *Farm Clín* 1995; 12:178-88.
8. Idoipe A, Amador MP, Carcelén J, et al. Evaluación de protocolos y seguimiento de ensayos clínicos por el Servicio de Farmacia y el Comité Ético de Investigación Clínica. *Cienc Pharm* 1998; 8:3-10.
49. Ordovás JP, Jiménez-Torres NV. El servicio de farmacia en el ámbito de la investigación clínica de medicamentos en el hospital. En: Barlett A, Serrano MA, Torrent J. El ensayo clínico como tarea cooperativa. Monografías Dr. Antonio Esteve, nº 13. Fundación Dr. Antonio Esteve. Barcelona, 1992; 27-35.