



Curso acreditado por la  
S.E.F.H.



sani:red



2

FORMACIÓN CONTINUADA PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

# FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

ENSAYOS CLÍNICOS Y FARMACIA DE HOSPITAL.

PRODUCTOS SANITARIOS: ASPECTOS  
LEGALES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO.

FARMACOECONOMÍA PARA  
EL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL.

MEDICAMENTOS EXTRANJEROS.

USO COMPASIVO.

TERAPÉUTICA: TRATAMIENTO DEL DOLOR.

2



sani:red





sani•red



## FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

### ENSAYOS CLÍNICOS Y FARMACIA DE HOSPITAL.

**Dr. Eduardo Climent Grana**

Farmacéutico Adjunto. Servicio de Farmacia.  
Hospital General Universitario de Alicante.

### PRODUCTOS SANITARIOS: ASPECTOS LEGALES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO.

**Dra. M<sup>a</sup> del Carmen Abad Luna**

Subdirectora General de Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.

**Dra. M<sup>a</sup> Jesús Cantalapedra San José**

Consejera Técnica de la Subdirección General de Productos Sanitarios.  
Ministerio de Sanidad y Consumo.

### FARMACOECONOMÍA PARA EL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL.

**Dr. Josep Ribas Sala**

Consultor Senior. Jefe Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona.

### MEDICAMENTOS EXTRANJEROS.

**Dra. Carmen Laguna de Francisco**

Jefe del Servicio de Suministros de Medicamentos.  
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

### USO COMPASIVO.

**Dra. M<sup>a</sup> Antonia Monedero Mateo**

Jefe de Servicio de Asistencia Farmacéutica.  
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid.

### TERAPÉUTICA: TRATAMIENTO DEL DOLOR.

**Dr. Sebastián Ibáñez** · Servicio de Farmacia.

**Dr. Rafael Gálvez** · Unidad de Dolor.

**Dr. Miguel A. Calleja** · Servicio de Farmacia.

**Dr. Plácido J. Moreno** · Servicio de Farmacia.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

---



Nápoles, 222-224  
08013 Barcelona  
Tel. 93 208 15 60  
Fax 93 476 05 80

**Dirección**

José M<sup>a</sup> Suñé Arbussá  
Elvira Bel Prieto

**Diseño gráfico**

Estudi de Publicitat LP

**Impresión**

Gráficas Jurado

Edición llevada a cabo  
gracias a la  
colaboración de



D.L.B.

## FORMACIÓN CONTINUADA

PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

# 2.1

## ENSAYOS CLÍNICOS Y FARMACIA DE HOSPITAL.

**Dr. Eduardo Climent Grana**

Farmacéutico Adjunto.

Servicio de Farmacia.

Hospital General Universitario de Alicante.



sani-red



## SUMARIO

1. **Introducción**
2. **El Servicio de Farmacia y los Ensayos Clínicos**
  - 2.1. Funciones del Servicio de Farmacia
  - 2.2. Recursos materiales y humanos
  - 2.3. Cualidades del farmacéutico responsable
  - 2.4. Tareas y responsabilidades
3. **Control y Gestión de los Medicamentos en Investigación**
  - 3.1. Suministro
  - 3.2. Conservación y almacenamiento
  - 3.3. Manejo
  - 3.4. Dispensación
  - 3.5. Devolución
  - 3.6. Inventario
  - 3.7. Informes y estadísticas
4. **Formación del Residente de Farmacia Hospitalaria**
  - 4.1. Conocimientos a adquirir
  - 4.2. Actividades de aprendizaje
  - 4.3. Participación del residente
  - 4.4. Actitudes a desarrollar
5. **Proceso Administrativo para las Solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos**
6. **Protocolo de Ensayo Clínico. Estructura, contenido y Evaluación**
  - 6.1. Resumen
  - 6.2. Índice
  - 6.3. Información general
  - 6.4. Justificación y objetivos
  - 6.5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo
  - 6.6. Selección de los sujetos
  - 6.7. Descripción del tratamiento experimental y control
  - 6.8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta
  - 6.9. Acontecimientos adversos
  - 6.10. Aspectos éticos
  - 6.11. Consideraciones prácticas
  - 6.12. Análisis estadístico
  - 6.13. Anexos
  - 6.14. Cuestionarios para la evaluación de protocolos de ensayo
7. **Evaluación de Ensayos Clínicos Publicados**
  - 7.1. Niveles de evidencia científica
  - 7.2. Un método práctico para leer un ensayo clínico publicado
8. **Definición de Términos**
9. **Bibliografía de Ensayos Clínicos**
10. **Cuestionario**

## 1. Introducción.

Un ensayo clínico es toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o los demás efectos farmacodinámicos de uno o varios medicamentos en investigación, y/o de detectar las reacciones adversas a uno o varios medicamentos en investigación, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y la eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia.

Los ensayos clínicos deben realizarse de modo que se cumplan los principios éticos de la investigación en humanos que se recogen en la Declaración de Helsinki y en el Informe Belmont, que se concretan en los tres principios básicos de autonomía, beneficencia y justicia.

También deben respetarse las disposiciones legales que tienen implicaciones directas para la investigación en ciencias de la salud. En primer lugar, debe respetarse la Ley Orgánica para la Regulación del Tratamiento Automatizado de Datos de Carácter Personal, que establece el deber de secreto de todos los investigadores involucrados de la información de carácter personal. En segundo lugar, deben cumplirse los requisitos recogidos en el Real Decreto 561/93 referentes al contenido del protocolo, el procedimiento administrativo para la autorización del mismo, la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica y la

necesidad de suscribir una póliza de seguro de responsabilidad civil.

También deben realizarse bajo planteamientos científicos y metodológicos correctos que aseguren la validez de los resultados, habida cuenta que éstos serán utilizados para avalar el registro de comercialización de dichos medicamentos y servirán para apoyar la toma de decisiones clínicas en la asistencia diaria de los pacientes. Está demostrado que la validez de un estudio está fuertemente asociada a la calidad con que se han obtenido los datos y a la forma de documentar todo el proceso. Las denominadas normas de Buena Práctica Clínica son una serie de reglas de buen hacer que pretenden asegurar la calidad y la integridad de los datos de los ensayos y al mismo tiempo proteger los derechos de las personas sanas o enfermas en las que se realizan tales ensayos. Los ensayos clínicos deben hacerse bajo estas normas de Buena Práctica Clínica.

Por último, no hay que olvidar que los errores de medicación cometidos durante el desarrollo de un ensayo comprometen la validez de los resultados además de vulnerar los principios éticos de beneficencia y no maleficencia.

Pues bien, para garantizar que los ensayos clínicos se realizan según las normas éticas, legales y de buena práctica clínica citadas anteriormente, es necesario establecer un sistema de control especial de las muestras de medicamentos en investigación que garantice

la utilización de las mismas según lo contenido en el protocolo de ensayo.

El Servicio de Farmacia, en virtud de su carácter central y coordinador, y su amplia experiencia en el uso racional de los medicamentos, es el lugar idóneo para asumir una serie de funciones básicas que permitan el cumplimiento de los objetivos del ensayo.

## 2. El Servicio de Farmacia y los ensayos clínicos

### 2.1. Funciones del Servicio de Farmacia

Las funciones de un Servicio de Farmacia en los ensayos clínicos se pueden agrupar en cinco niveles:

#### (1) Control y gestión de los medicamentos en investigación.

Las muestras de medicamentos en investigación constituyen un punto crítico en la secuencia de actividades a realizar en el ensayo clínico.

Los principales errores detectados en los ensayos clínicos (almacenamiento inadecuado, roturas de stock, rotura del carácter doble ciego, administración inadecuada, deterioro de las muestras, contabilidad inadecuada, falta de cumplimentación de documentos y registros) pueden invalidar los resultados del ensayo.

El área de ensayos clínicos del Servicio de Farmacia sirve de apoyo a los investigadores principales de los estudios y garantiza un adecuado almacenamiento y conservación de las muestras de medicamentos en investi-

gación, un control de inventario y el acceso a la información de los medicamentos objeto de ensayo. Sus funciones básicas en lo referente al control y gestión de las muestras de medicamentos en investigación son:

- (a) Recepción, custodia, conservación y control de inventario de las muestras.
- (b) Preparación, dispensación, manejo y control de las muestras.
- (c) Devolución de la medicación sobrante a la finalización del estudio.
- (d) Mantenimiento de los registros de movimiento de la medicación.
- (e) Elaboración de normas y procedimientos escritos.

Los aspectos de esta función básica del farmacéutico se tratan con detalle en un apartado posterior de este capítulo.

#### (2) Actividades clínicas.

La participación del farmacéutico en la fase de ejecución del ensayo clínico abarca no sólo las actuaciones orientadas a conseguir una correcta distribución y control de las muestras de ensayo sino también actividades clínicas como la información y el seguimiento del ensayo.

La utilización de los perfiles farmacoterapéuticos disponibles en el Servicio de Farmacia facilita la actuación del farmacéutico en aspectos tales como la monitorización y seguimiento de los sujetos participantes, colaboración con el equipo investigador en la recogida o determinación de parámetros analíticos (p.ej. niveles de fármacos en fluidos



biológicos), registro y análisis de las reacciones adversas que aparecen a lo largo del ensayo, intentando establecer la relación causal de las mismas. Asimismo, la información disponible en el Servicio de Farmacia sobre todos los aspectos del protocolo permite efectuar tareas de información al equipo investigador y a los propios pacientes que ayuden al cumplimiento del protocolo.

#### *(3) Actividades de investigación.*

El farmacéutico de hospital debería efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otros servicios, preparar y revisar propuestas y protocolos de investigación, participar en la recogida de datos y análisis de los mismos, diseñar listas de aleatorización, etc. Muchos de los medicamentos registrados y, por supuesto, los productos en fase de investigación clínica, carecen de estudios de estabilidad, compatibilidad, biofarmacia y farmacocinética, en las condiciones de empleo, lo que abre un campo muy interesante a la investigación farmacéutica aplicada.

#### *(4) Miembro del Comité Ético de Investigación Clínica.*

Según el artículo 41 del Real Decreto 561/93, al menos uno de los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica deberá ser un farmacéutico de hospital. Además de las funciones recomendadas al citado comité por el artículo

42 del Real Decreto 561/93, el farmacéutico, como experto en los medicamentos, puede presentar un análisis y discusión sobre aspectos farmacológicos y técnicos de los medicamentos en investigación que mejoren la evaluación del protocolo por el propio Comité. Dada la importancia de esta función básica del farmacéutico, en un apartado posterior se tratará con más detalle la estructuración, contenido y evaluación de un protocolo de ensayo.

#### *(5) Actividades docentes.*

La implantación y funcionamiento en el Servicio de Farmacia de un área específicamente orientada a los ensayos clínicos ha llegado a constituirse en una auténtica especialización clínica del farmacéutico. La formación del residente de Farmacia Hospitalaria en este campo de la investigación clínica le permitirá adquirir nuevos conocimientos y habilidades en la asistencia al paciente. En un apartado posterior se tratará con más detalle el contenido y los objetivos de la rotación de los residentes en el área de los ensayos clínicos.

### 2.2. Recursos materiales y humanos

El desarrollo y operatividad del servicio prestado depende de una adecuada planificación y una dirección continuada y efectiva. Sin embargo, los servicios proporcionados a investigadores y administración deben adecuarse al tipo de

hospital y dotación de recursos del servicio de Farmacia:

- (a) Espacio físico adecuado.
- (b) Recursos humanos suficientes.
- (c) Recursos materiales adecuados.
- (d) Recursos económicos.
- (e) Compensación económica según el tipo de servicio prestado.
- (f) Análisis y decisión sobre la memoria económica.

### 2.3. Cualidades del farmacéutico responsable

Todo el proceso deberá estar dirigido por un farmacéutico de plantilla que reúna una serie de cualidades para la investigación con medicamentos:

- Experiencia y habilidades en metodología, planificación y realización de ensayos clínicos.
- Dominar las técnicas de comunicación oral y escrita.
- Buen conocimiento de la estadística y diseño experimental.
- Familiarizado con el proceso electrónico de datos.
- Experiencia en farmacia clínica.
- Familiarizado con la legislación nacional y europea sobre ensayos clínicos.

### 2.4. Tareas y responsabilidades

El farmacéutico responsable deberá encargarse de la gestión diaria de los ensayos clínicos lo que supone una serie de tareas o responsabilidades:

- Redactar unas normas y procedimientos normalizados de trabajo.
- Elaborar los indicadores periódicos de actividad.
- Promover la informatización del proceso.
- Diseñar un programa de garantía de calidad.

En resumen, la experiencia acumulada ha demostrado que una adecuada atención farmacéutica en el campo de los ensayos clínicos es esencial para cerrar el proceso de garantía de calidad de las muestras de medicamentos en investigación.

El hecho de facilitar el cumplimiento de las partes con sus objetivos ofrece beneficios a todos los actores implicados: administración del hospital, investigadores, enfermería, promotores, y por supuesto a los principales protagonistas del ensayo, los pacientes.

## 3. Control y Gestión de los medicamentos en investigación

La recepción, control y dispensación de las muestras de medicamentos en investigación constituye una actividad fundamental en la participación del servicio de Farmacia en los ensayos clínicos.

Es necesario establecer unas directrices y normas adecuadas que aseguren que los ensayos clínicos se desarrollan de acuerdo con la normativa legal vigente y las buenas prácticas clínicas.

A continuación se exponen los pasos que se siguen durante el proceso de control y gestión.





técnico responsable de la elaboración de las muestras garantizará la fabricación, envasado, etiquetado y codificación según las normas de correcta fabricación.

El etiquetado y rotulación de las muestras seguirán la normativa legal vigente sobre ensayos clínicos. Los datos mínimos que deben constar son: código del protocolo, número de unidades y forma galénica, vía de administración, nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora, nombre del director técnico responsable, número de lote, fecha de caducidad, condiciones especiales de conservación, si las hubiera, y la inscripción <<Muestra para Investigación Clínica>>.

En los estudios a doble ciego puede obviarse el número de lote para no desenmascarar las muestras y la fecha de caducidad que conste será la más restrictiva. En estos casos, el sistema de codificación para las muestras incluye un mecanismo (sobres secretos de asignación de tratamiento) que permite la rápida identificación del medicamento en caso de emergencia, pero que no permite roturas indetectables del doble ciego. Es deseable que los sobres secretos de asignación de tratamiento se custodien en el Servicio de Farmacia. En el acuse de recepción de las muestras se anotará cualquier anomalía en el acondicionamiento de las mismas. Si durante el curso del ensayo clínico se produce un cambio significativo de la formulación del medicamento en investi-

gación o en el medicamento control, el promotor deberá informar al CEIC de los resultados de estudios adicionales con la nueva formulación (p.e. estabilidad, disolución, biodisponibilidad) que permitan conocer si estos cambios alteran significativamente el perfil biofarmacéutico y farmacocinético del medicamento.

### 3.2. Conservación y almacenamiento

El promotor determinará las condiciones de almacenamiento de los medicamentos en investigación, el margen de temperatura aceptado para el almacenamiento, la caducidad, las condiciones y procedimientos de reconstitución y dilución, y los equipos de administración, si procede.

El promotor informará en el protocolo de ensayo de estas determinaciones y adoptará las medidas para garantizar que las muestras sean estables durante el período de uso.

Las muestras quedan depositadas en el Servicio de Farmacia hasta su dispensación por lo que se elaborarán unas instrucciones muy claras sobre las condiciones de conservación y almacenamiento para evitar confusiones y deterioro de los medicamentos a falta de estudios exhaustivos de estabilidad. Las muestras deben colocarse en un lugar separado del resto de medicamentos del hospital y clasificadas por protocolo. La elaboración de una guía de localización de las mismas facilita el trabajo y permite controlar las caducida-

des. Las muestras caducadas son devueltas al promotor. Cuando los estudios de estabilidad permiten la prolongación en la fecha de caducidad el promotor deberá notificarlo acompañando el correspondiente certificado de análisis y las nuevas etiquetas para proceder al reetiquetado de las muestras.

### 3.3. Manejo

En el protocolo deberá constar toda la información referente al correcto manejo y utilización de las muestras. Teniendo en cuenta que muchos estudios precisan la manipulación de la medicación deberá disponerse de la siguiente información:

- (a) Condiciones de almacenamiento requeridas antes y después de su preparación.
- (b) Tipo y cantidad de diluyentes recomendados para la reconstitución y administración y la concentración final resultante de principio activo.
- (c) Tipo de material para el acondicionamiento (vidrio, plástico).
- (d) Necesidad de filtración.
- (e) Estabilidad del producto preparado (reconstituido y diluido).
- (f) Compatibilidad con otros productos.
- (g) Sensibilidad a la luz.
- (h) Instrucciones especiales para la preparación y administración

Toda esta información deberá estar disponible por el personal que maneja la medicación, por lo que deberá incluirse en una hoja resumen del estudio (**Anexo 2**).

### 3.4. Dispensación

Las muestras recepcionadas y confirmadas por el farmacéutico responsable son dispensadas al investigador o al propio paciente, según las normas de dispensación para cada ensayo. En aquellos casos en los que se acuerde efectuar dispensaciones en bloque al investigador, será éste quien se responsabilice del adecuado almacenamiento y conservación de las muestras hasta su dispensación al paciente. Para ello, deberá disponer de un armario cerrado bajo llave para la custodia de las muestras. Las muestras serán ordenadas por ciclo de tratamiento y por paciente.

Es preferible integrar la dispensación de los medicamentos en investigación dentro del sistema general de dispensación, teniendo en cuenta sus características especiales. Para ello deberá diseñarse una hoja o diagrama del esquema de dispensación.

La prescripción médica debe permitir identificar el ensayo de que se trata y aportar información suficiente para que su revisión prospectiva permita verificar que se ajusta al protocolo. Idealmente, debería comprobarse que se ha obtenido el consentimiento informado del paciente. El original de la prescripción debe quedar en la historia clínica y una copia debe archivar en la carpeta de farmacia.

En la dispensación directa al paciente la información que tiene que proporcionarse debe centrarse en aspectos referentes a: condiciones de conservación, esquema de dosificación, toma de la medicación con relación a los alimentos, instrucciones sobre hábitos de vida que puedan ser relevantes para el estudio, instrucciones para que devuelva las dosis no

Servicio de Farmacia  
Hospital \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Ciudad y Código Postal \_\_\_\_\_  
Tel: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Fax: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Anexo 2

RESUMEN DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

RESUMEN DEL ENSAYO (Nº \_\_\_\_\_)

0. Tipo de solicitud
1. Identificación del promotor
2. Título del ensayo clínico
3. Código del protocolo
4. Investigador principal. Dirección de su centro de trabajo
7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización
8. Fármaco experimental y control, y grupo terapéutico
9. Fase del ensayo clínico
10. Objetivo principal (eficacia, seguridad, farmacocinética, búsqueda de dosis, etc)
11. Diseño (aleatorizado, controlado, doble ciego, ...)
12. Enfermedad o trastorno en estudio
13. Variable principal de valoración
14. Población en estudio y número total de pacientes
15. Duración del tratamiento
16. Calendario y fecha prevista de finalización

17. PROCESO ADMINISTRATIVO

Fecha autorización CEIC:	Fecha autorización AEM:	Fecha comunicación centro:
Fecha conformidad Director:	Fecha compromiso Investigador:	
Fecha de inicio:	Situación del ensayo:	Fecha de cierre:

18. CONTROL Y GESTION DE LOS MEDICAMENTOS

Farmacéutico  
Recepción  
Localización  
Prescripción  
Dispensación  
Devolución  
Destrucción

19. PRESENTACION DE LAS MUESTRAS

Medicamento	Envases por embalaje	Unidades por envase	Conservación	Director técnico responsable
-------------	----------------------	---------------------	--------------	------------------------------

20. ESQUEMA DE DISPENSACION

Grupo de tratamiento	Medicamento	Visita de dispensación	Días (de... a...)	Envases	Unidades galénicas
----------------------	-------------	------------------------	-------------------	---------	--------------------

21. ESQUEMA POSOLOGICO

Medicamento	Vía administración	Dosis	Intervalo de dosificación	Duración del tratamiento
-------------	--------------------	-------	---------------------------	--------------------------

22. MANIPULACION DE LAS MUESTRAS

Medicamento	Procedimiento	Reconstitución	TER	Dilución	TED
-------------	---------------	----------------	-----	----------	-----

OBSERVACIONES:

Hoja resumen elaborada por:	Fecha redacción:	Fecha modificación:
-----------------------------	------------------	---------------------

utilizadas en futuras visitas y cumplimentación de cuestionarios de autoevaluación. Esta información se reforzará mediante instrucciones escritas, donde además consten las personas de contacto en casos de duda o efectos adversos. El registro de la dispensación, ya sea individualizada o en bloque al investigador, contendrá datos que permitan identificar el paciente, medicamento, lote, número de tratamiento, número y nombre de secuencia y brazo correspondiente si existieran varios, fechas y cantidades. La gestión informatizada del proceso permite generar un registro cronológico de la dispensación de cada protocolo y un registro acumulativo de la dispensación individualizada por paciente. Con el fin de guardar la confidencialidad de los datos y ante las visitas de monitorización del estudio, la identificación del paciente se hará exclusivamente a partir del número de aleatorización asignado.

El investigador y el farmacéutico se responsabilizarán de la correcta dispensación de las muestras y de que sólo podrán ser dispensadas a los sujetos incluidos en el ensayo clínico.

La documentación del procedimiento se hará mediante los correspondientes formularios de solicitud (**Anexos 3 y 4**) de la medicación del ensayo al farmacéutico, donde conste la identificación del estudio, fecha de solicitud, datos del médico prescriptor, datos del paciente, datos de las muestras, y nombre del farmacéutico responsable de la dispensación.

3.5. Devolución

Una vez recibida la notificación de que el ensayo ha finalizado, se procede a la devolución de las muestras depositadas en el centro. La devolución de las muestras devueltas por los pacientes y de las muestras no dispensadas es un determinante básico del adecuado control del cumplimiento del tratamiento por el paciente y del cumplimiento del protocolo por el investigador durante la realización del estudio. Por ello, al finalizar el estudio, todas las muestras no administradas incluyendo los envases abiertos o parcialmente utilizados que fueron devueltos por los sujetos del estudio, serán devueltas al promotor a través del Servicio de Farmacia.

En ocasiones es el Servicio de Farmacia quien se encarga de la destrucción de las muestras de medicamentos. Según la legislación vigente (Ley 1/97 de 24 de abril), las muestras serán enviadas a las instalaciones de destrucción pertinentes según las normas del centro.

Si durante la realización del estudio se alcanza la fecha de caducidad de las muestras deberá procederse a su devolución al promotor.

La documentación del procedimiento se hará mediante los correspondientes formularios: el de devolución (**Anexos 5 y 6**) y el de destrucción (**Anexo 7**), donde constará la fecha en que se realiza y demás datos de los medicamentos en investigación.

Servicio de Farmacia \_\_\_\_\_ Hospital \_\_\_\_\_ Dirección \_\_\_\_\_ Ciudad y Código Postal \_\_\_\_\_ Tel: ( ) \_\_\_\_\_ Fax: ( ) \_\_\_\_\_ Anexo 3

**FORMULARIO DE SOLICITUD INDIVIDUALIZADA DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION**

**Ensayo n°:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_

**Título:** \_\_\_\_\_

**Promotor :** \_\_\_\_\_ **N° Ref. AEM :** \_\_\_\_\_

**Investigador principal:** \_\_\_\_\_ **Servicio:** \_\_\_\_\_

**PRESCRIPCION (a rellenar por el médico)**

**Solicitante:** Dr. \_\_\_\_\_, en calidad de investigador del ensayo arriba indicado, solicita le sean dispensadas las muestras de medicación que se detallan a continuación, destinadas al paciente:

**Nombre y apellidos del paciente:** \_\_\_\_\_ **N°.H.C. :** \_\_\_\_\_ **N°Aleator. :** \_\_\_\_\_

**Fecha de nacimiento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Sexo:** Hombre Mujer **Peso/kg:** \_\_\_\_\_ **Talla (cm):** \_\_\_\_\_ **SC/m²:** \_\_\_\_\_

**Fecha de la firma del consentimiento informado:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Medicamento	Envases	Visita de dispensación	Días (de... a...)	Pauta posológica

**Próxima visita de control médico:** Recuerde que con fecha \_\_\_\_\_ a las \_\_\_\_\_ horas tendrá que acudir a la consulta médica para realizarse nuevas pruebas y conseguir una nueva prescripción médica.

Nombre y apellidos del Médico: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**DISPENSACION (a rellenar por el farmacéutico)**

Medicamento	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad

**Como debe tomar estos medicamentos:**

**Próxima visita de dispensación:** Recuerde que con fecha \_\_\_\_\_ tendrá que acudir al Servicio de Farmacia a retirar sus medicamentos.

**Devolución de medicación sobrante:** Recuerde devolver la medicación sobrante al Servicio de Farmacia en la próxima visita de dispensación.

El beneficio de este tratamiento puede verse afectado por cambios en sus hábitos de vida. Por ello es importante que mientras participe en este estudio nos consulte cualquier cambio que vaya a introducir en su dieta, consumo de café, tabaco y hierbas medicinales. También deberá consultarnos cualquier medicamento, sea con o sin receta médica, que vaya a tomar usted.

Muchas gracias por su colaboración

Nombre y apellidos del Farmacéutico: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Original para la Historia Clínica      Copia para el Paciente      Copia para el Servicio de Farmacia

Servicio de Farmacia \_\_\_\_\_ Hospital \_\_\_\_\_ Dirección \_\_\_\_\_ Ciudad y Código Postal \_\_\_\_\_ Tel: ( ) \_\_\_\_\_ Fax: ( ) \_\_\_\_\_ Anexo 4

**FORMULARIO DE SOLICITUD EN BLOQUE DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION**

**Ensayo n°:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_

**Título:** \_\_\_\_\_

**Promotor :** \_\_\_\_\_ **N° Ref. AEM :** \_\_\_\_\_

**Investigador principal:** \_\_\_\_\_ **Servicio:** \_\_\_\_\_

**SOLICITUD**

**Solicitante:** Dr. \_\_\_\_\_, en calidad de investigador del ensayo arriba indicado, solicita le sean dispensadas las muestras de medicación que se detallan a continuación. Asimismo he sido informado sobre los siguientes puntos: condiciones de almacenamiento y caducidad de la medicación, devoluciones de la medicación sobrante al promotor, control y contabilidad adecuadas de la medicación, y mantenimiento del formulario de dispensación.

Fecha recepción	Medicamento	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad

Observaciones:

Nombre y apellidos del Investigador: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos del Farmacéutico: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Retirado por: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Original para el Servicio de Farmacia      Copia para el Investigador      Copia para el Promotor

Servicio de Farmacia \_\_\_\_\_  
 Hospital \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_  
 Ciudad y Código Postal \_\_\_\_\_  
 Tel: ( ) \_\_\_\_\_ Fax: ( ) \_\_\_\_\_

Anexo 5

*FORMULARIO DE DEVOLUCION AL SERVICIO DE FARMACIA DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION*

**Ensayo n°:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_  
**Título:** \_\_\_\_\_  
**Promotor :** \_\_\_\_\_ **N° Ref. AEM :** \_\_\_\_\_  
**Investigador principal:** \_\_\_\_\_ **Servicio:** \_\_\_\_\_  
**Fecha de devolución:** \_\_\_\_\_

Con esta fecha se procede a la devolución por el Investigador al Servicio de Farmacia de la medicación que se detalla a continuación, correspondiente al ensayo clínico arriba indicado:

Muestras de medicamentos dispensados:					
Fecha recepción	Medicamento	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad

Total devuelto: \_\_\_\_\_

Muestras de medicamentos no dispensados:					
Fecha recepción	Medicamento	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad

Total devuelto: \_\_\_\_\_

Los resultados de conformidad de la devolución de las muestras son los siguientes:

Cantidad	<input checked="" type="checkbox"/> Adecuado	<input checked="" type="checkbox"/> Inadecuado
Cadena de frío	<input checked="" type="checkbox"/> Adecuado	<input checked="" type="checkbox"/> Inadecuado
Documentación	<input checked="" type="checkbox"/> Adecuado	<input checked="" type="checkbox"/> Inadecuado

Observaciones:

Nombre y apellidos del Investigador:  
 Firma del Investigador:  
 Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombre y apellidos del Farmacéutico:  
 Firma del Farmacéutico:  
 Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Original para el Servicio de Farmacia      Copia para el Investigador      Copia para el Promotor

Servicio de Farmacia \_\_\_\_\_  
 Hospital \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_  
 Ciudad y Código Postal \_\_\_\_\_  
 Tel: ( ) \_\_\_\_\_ Fax: ( ) \_\_\_\_\_

Anexo 6

*FORMULARIO DE DEVOLUCION AL PROMOTOR DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION*

**Ensayo n°:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_  
**Título:** \_\_\_\_\_  
**Promotor :** \_\_\_\_\_ **N° Ref. AEM :** \_\_\_\_\_  
**Investigador principal:** \_\_\_\_\_ **Servicio:** \_\_\_\_\_  
**Fecha de devolución:** \_\_\_\_\_

Con esta fecha se procede a la devolución por este Servicio de Farmacia de la medicación que se detalla a continuación, correspondiente al ensayo clínico arriba indicado:

Muestras de medicamentos dispensados:					
Fecha recepción	Medicamento	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad

Total devuelto: \_\_\_\_\_

Muestras de medicamentos no dispensados:					
Fecha recepción	Medicamento	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad

Total devuelto: \_\_\_\_\_

Los resultados de conformidad de la devolución de las muestras son los siguientes:

Cantidad	<input checked="" type="checkbox"/> Adecuado	<input checked="" type="checkbox"/> Inadecuado
Cadena de frío	<input checked="" type="checkbox"/> Adecuado	<input checked="" type="checkbox"/> Inadecuado
Documentación	<input checked="" type="checkbox"/> Adecuado	<input checked="" type="checkbox"/> Inadecuado

Observaciones:

Nombre y apellidos del Monitor:  
 Firma del Monitor:  
 Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombre y apellidos del Farmacéutico:  
 Firma del Farmacéutico:  
 Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Original para el Servicio de Farmacia      Copia para el Investigador      Copia para el Promotor



Servicio de Farmacia \_\_\_\_\_  
 Hospital \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_  
 Ciudad y Código Postal \_\_\_\_\_  
 Tel:( ) \_\_\_\_\_ Fax:( ) \_\_\_\_\_

Anexo 8

LISTADO DE RECEPCIONES DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION POR ENSAYO CLINICO

**Ensayo n°:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_  
**Título:** \_\_\_\_\_  
**Promotor :** \_\_\_\_\_ **N° Ref. AEM :** \_\_\_\_\_  
**Investigador principal:** \_\_\_\_\_ **Servicio:** \_\_\_\_\_

Fecha recepción	Medicamento	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad
-----------------	-------------	---------	--------------------	------------	-----------------

LISTADO DE DISPENSACIONES DE MEDICAMENTOS DE INVESTIGACION POR ENSAYO CLINICO

**Ensayo n°:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_  
**Título:** \_\_\_\_\_  
**Promotor :** \_\_\_\_\_ **N° Ref. AEM :** \_\_\_\_\_  
**Investigador principal:** \_\_\_\_\_ **Servicio:** \_\_\_\_\_

Fecha dispensación	Medicamento	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad	Investigador
--------------------	-------------	---------	--------------------	------------	-----------------	--------------

Nombre y apellidos del Farmacéutico: \_\_\_\_\_  
 Firma del Farmacéutico: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombre y apellidos del Monitor: \_\_\_\_\_  
 Firma del Monitor: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Original para el Servicio de Farmacia      Copia para el Investigador      Copia para el Promotor

Servicio de Farmacia \_\_\_\_\_  
 Hospital \_\_\_\_\_  
 Dirección \_\_\_\_\_  
 Ciudad y Código Postal \_\_\_\_\_  
 Tel:( ) \_\_\_\_\_ Fax:( ) \_\_\_\_\_

Anexo 9

LISTADO DE DEVOLUCIONES DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION POR ENSAYO CLINICO

**Ensayo n°:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_  
**Título:** \_\_\_\_\_  
**Promotor :** \_\_\_\_\_ **N° Ref. AEM :** \_\_\_\_\_  
**Investigador principal:** \_\_\_\_\_ **Servicio:** \_\_\_\_\_

Fecha devolución	Medicamento	Fecha recepción	Envases	Unidades galénicas	N° de lote	Fecha caducidad
------------------	-------------	-----------------	---------	--------------------	------------	-----------------

BALANCE DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION POR ENSAYO CLINICO

**Ensayo n°:** \_\_\_\_\_ **Código:** \_\_\_\_\_  
**Título:** \_\_\_\_\_  
**Promotor :** \_\_\_\_\_ **N° Ref. AEM :** \_\_\_\_\_  
**Investigador principal:** \_\_\_\_\_ **Servicio:** \_\_\_\_\_

**ENVASES**

Medicamento	Lote	Fecha caducidad	Recibido	Dispensado	Dev. a Farmacia	Dev. a Promotor
-------------	------	-----------------	----------	------------	-----------------	-----------------

**UNIDADES GALENICAS**

Medicamento	Lote	Fecha caducidad	Recibido	Dispensado	Dev. a Farmacia	Dev. a Promotor
-------------	------	-----------------	----------	------------	-----------------	-----------------

DISCREPANCIAS:

Nombre y apellidos del Farmacéutico: \_\_\_\_\_  
 Firma del Farmacéutico: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombre y apellidos del Monitor: \_\_\_\_\_  
 Firma del Monitor: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Original para el Servicio de Farmacia      Copia para el Investigador      Copia para el Promotor



Servicio de Farmacia  
Hospital \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Ciudad y Código Postal \_\_\_\_\_  
Tel: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Fax: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Anexo 10

LISTADO DE DISPENSACIONES DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION POR SUJETO PARTICIPANTE

Ensayo n°: \_\_\_\_\_ Código: \_\_\_\_\_  
Título: \_\_\_\_\_  
Promotor : \_\_\_\_\_ N° Ref. AEM : \_\_\_\_\_  
Investigador principal: \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_  
N° Aleatorización: \_\_\_\_\_  
Fecha dispensación    Medicamento    Envases    Unidades galénicas    N° de lote    Fecha caducidad    Investigador

BALANCE DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION POR SUJETO PARTICIPANTE

Ensayo n°: \_\_\_\_\_ Código: \_\_\_\_\_  
Título: \_\_\_\_\_  
Promotor : \_\_\_\_\_ N° Ref. AEM : \_\_\_\_\_  
Investigador principal: \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_  
N° Aleatorización: \_\_\_\_\_  
ENVASES  
Medicamento    Lote    Fecha caducidad    Recibido(1)    Dispensado    Dev. a Farmacia    Dev. a Promotor

UNIDADES GALENICAS  
Medicamento    Lote    Fecha caducidad    Recibido(1)    Dispensado    Dev. a Farmacia    Dev. a Promotor

<sup>(1)</sup> para muestras con asignación numerada

DISCREPANCIAS:

Nombre y apellidos del Farmacéutico:  
Firma del Farmacéutico:  
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nombre y apellidos del Monitor:  
Firma del Monitor:  
Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Original para el Servicio de Farmacia

Copia para el Investigador

Copia para el Promotor

#### 4. Formación del Residente de Farmacia Hospitalaria

Durante su estancia en el área de ensayos clínicos el farmacéutico residente debe ser consciente de la importancia y complejidad de la investigación clínica en el desarrollo de nuevos medicamentos de utilidad para la sociedad.

##### 4.1. Conocimientos a adquirir

Tras el período de rotación, los farmacéuticos residentes deberán ser capaces de:

- Conocer y aplicar la legislación vigente en materia de investigación en personas.
- Conocer las normas de Buena Práctica Clínica.
- Conocer los procesos de tramitación y autorización de los ensayos clínicos, los procesos de aprobación de nuevos medicamentos o nuevas indicaciones para medicamentos ya comercializados.
- Conocer las responsabilidades del investigador principal.
- Conocer los requerimientos para informar las reacciones adversas a los medicamentos en investigación.
- Conocer las recomendaciones concernientes al papel del farmacéutico en el uso de medicamentos en investigación, siendo capaces de describir los estándares de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria relativos al uso de los mismos.
- Conocer los objetivos y funciones del Comité Ético de Investigación Clínica, especialmente a tres niveles: evaluación

ética, legal y científica de los protocolos de ensayo, importancia del proceso de consentimiento informado y descripción de los elementos básicos de la hoja de información al paciente.

- Conocer la metodología de la investigación clínica y el diseño y evaluación de protocolos de investigación.
- Conocer la política del Servicio de Farmacia en el control de los medicamentos en investigación; conocer los procesos de adquisición, gestión dispensación, devolución y destrucción de las muestras en investigación; conocer las regulaciones o estándares sobre etiquetado y composición.
- Entender la política sobre la utilización de medicamentos en indicaciones no aprobadas.
- Conocer el proceso de negociación contractual entre el promotor y el centro.
- Participar en las actividades de investigación del Servicio.

##### 4.2. Actividades de aprendizaje

El farmacéutico residente deberá tener conocimiento del inicio de un ensayo clínico, siendo capaz de:

- Establecer procedimientos uniformes para la dispensación segura y efectiva de los medicamentos en investigación.
- Desarrollar y escribir una hoja resumen de protocolo al menos en un ensayo clínico.
- Diseñar al menos un esquema de aleatorización.

- (d) Proporcionar información a farmacéuticos, enfermeras y otros profesionales de la salud sobre la preparación y administración del fármaco en estudio.
- (e) Saber como actuar ante un paciente incluido en un ensayo clínico: verificar la validez de la prescripción (¿está el consentimiento informado?; ¿es de un prescriptor autorizado?; ¿sigue las recomendaciones del protocolo?).
- (f) Aleatorizar correctamente a los pacientes del estudio.
- (g) Ayudar en la preparación de aquellos medicamentos en investigación que lo requieran.
- (h) Comprender la importancia de mantener el enmascaramiento de la medicación.
- (i) Documentar todas las actividades de inventario y mantenimiento de registros de contabilidad de medicamentos en investigación.
- (j) Proporcionar información escrita a los responsables de administrar o dispensar los medicamentos en investigación.

#### 4.3. Participación del residente

Además, durante la rotación, el residente debería contribuir a otras actividades relacionadas con los ensayos clínicos, tales como:

- (a) Ayudar a preparar las visitas de monitorización.

- (b) Reunirse con el monitor del ensayo para completar toda la documentación que debe constar en la carpeta de farmacia y dirigir la verificación del inventario, así como documentar y resolver discrepancias en los registros de contabilidad de los fármacos.
- (c) Monitorizar los criterios de selección de los sujetos incluidos en el ensayo y revisar prospectivamente las prescripciones para verificar que se ajustan al protocolo de ensayo.
- (d) Supervisar al resto de personal del servicio implicado en el control y gestión de los medicamentos en investigación.
- (e) Verificar el cumplimiento del paciente con la medicación del ensayo.
- (f) Hacer una relación de las fuentes de información disponibles en la unidad.
- (g) Consolidar y reforzar sus conocimientos clínicos y terapéuticos como resultado de monitorizar a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.

#### 4.4. Actitudes a desarrollar

Una vez completada la rotación, el residente debería exponer de forma comprensiva los términos básicos usados en los ensayos clínicos: abierto, simple ciego, doble ciego, ciego a terceros, cruzado, paralelo, controlado con placebo, medicamento en investigación, producto en fase de investigación (PEI), manual del investigador, protocolo, ensayo multi-

céntrico, formulario de registro de pacientes y contrato del ensayo.

Deberá demostrar una clara y efectiva comunicación oral y escrita; orientar adecuadamente a otros profesionales y compartir conocimientos; mantener estándares éticos con profesionales y pacientes, incluyendo el mantenimiento de la confidencialidad; mostrar buenas habilidades organizativas y de planificación.

El residente deberá mostrar habilidad en la toma de decisiones y resolución de problemas, usando para ello tanta información como sea posible; también deberá reconocer y evaluar las posibles alternativas y las consecuencias de la decisión tomada.

El residente debe demostrar independencia y autoaprendizaje. Para ello deberá mostrar iniciativa y articular puntos de vista e ideas.

Por último, deberá adquirir experiencia en el empleo de programas informáticos de aplicación en los ensayos clínicos, en las actividades de los monitores de los ensayos, y en la dispensación, control y asignación aleatoria de los medicamentos en investigación.

#### 5. Proceso administrativo para las solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos

La investigación clínica con medicamentos en España está regulada por la Ley 25/1990 de 20 de diciembre, del Medicamento (título III), y su posterior desarrollo con el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos y por la normativa adicional de cada Comunidad Autónoma.

Todas las funciones que en materia de ensayos clínicos habían sido encomendadas a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios pasan a ser asumidas por la Agencia Española del Medicamento tras su creación por la Ley 66/1997, de 30 de diciembre y cuyas competencias amplió la Ley 50/1998. De este modo se unifican en un único organismo las actividades de evaluación, autorización, registro y control de los medicamentos de uso humano y veterinario.

El Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, que aprueba el Estatuto de la Agencia, establece como objetivo esencial garantizar que los medicamentos autorizados y registrados en España responden a estrictos criterios de calidad, seguridad y eficacia, con arreglo a la normativa sobre medicamentos de la Unión Europea y lo establecido en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento y en las disposiciones que las desarrollan.

La solicitud de autorización de un ensayo clínico debe dirigirse a la Agencia Española del Medicamento y debe acompañarse del protocolo de ensayo y sus anexos, del comprobante del pago de tasas y de la documentación completa de al menos uno de los centros que vayan a participar en el ensayo: compromiso del Investigador, aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica y conformidad de la Dirección del Centro.

Antes de iniciar el ensayo, las entidades químicas o biológicas objeto de estudio que no sean principio activo de especialidades farmacéuticas registradas en España necesitan obtener la calificación de Producto en fase de Investigación clínica (PEI) antes de poder ser

utilizados en investigación clínica. Para obtener tal calificación se garantizará la calidad del producto y que éste es apto para la investigación clínica en las indicaciones propuestas mediante los estudios preclínicos necesarios para establecer su perfil farmacológico y toxicológico. Por ello, antes de iniciar el ensayo clínico será necesaria también la autorización del producto como PEI por parte de la Agencia Española del Medicamento.

Desde el momento de la presentación de la solicitud de autorización del ensayo clínico y del PEI, la Agencia Española del Medicamento dispone de 5 días hábiles para validar la solicitud y admitirla a trámite. Una vez aceptada la solicitud, la Agencia Española del Medicamento emite una resolución expresa de autorización o denegación (o bien 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. Del mismo modo se procede para la autorización del PEI.

En el caso de ensayos multicéntricos la Agencia Española del Medicamento emitirá una única resolución por ensayo clínico, sin hacer mención a los centros participantes. Se entiende que tal resolución es válida para todos los centros.

En la **Figura 1** se resumen las instrucciones necesarias para los solicitantes de autorización de ensayos clínicos y PEI.

Una vez obtenida la autorización de la Agencia Española del Medicamento no podrá iniciarse el ensayo en un centro hasta que el promotor disponga de la documentación relativa al mismo (compromiso del investigador, aprobación del CEIC y conformidad de la Dirección del

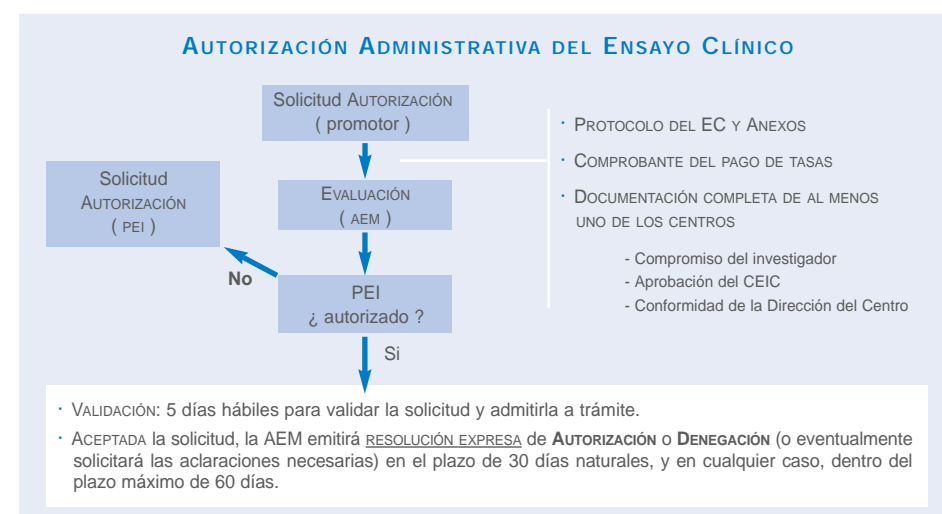


Figura 1. Proceso administrativo para la solicitud de autorización de un ensayo clínico y PEI

centro). También es obligación del promotor notificar a la Agencia Española del Medicamento cada nuevo centro que se incorpore al ensayo clínico, indicando los siguientes datos: N° del ensayo clínico, código del promotor, nombre del centro que se incorpora al ensayo, nombre del investigador principal de dicho centro, y CEIC que ha aprobado dicho ensayo (**Figura 2**).

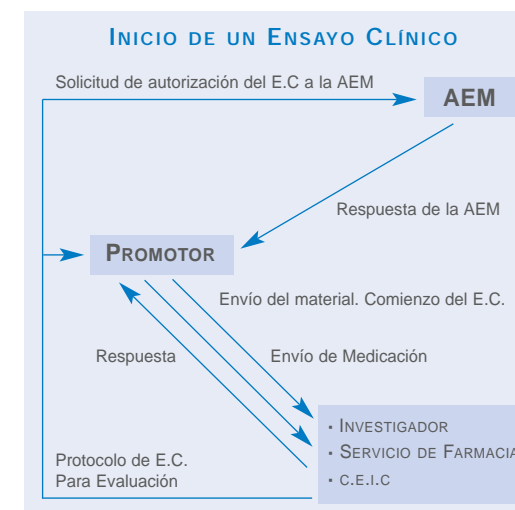


Figura 2. Etapas necesarias para el inicio de un ensayo clínico.

## 6. Protocolo de ensayo clínico: estructura, contenido y evaluación.

La planificación de todo trabajo de investigación debe desarrollar una serie de componentes básicos que estén íntegramente definidos en un protocolo. En la **Tabla 1** se representan los componentes del protocolo de un ensayo clínico según el esquema clásico del método científico.

El protocolo de ensayo es el documento escri-

to 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. La realización del ensayo debe ajustarse al contenido del protocolo autorizado, tal y como se especifica en el apartado 2 del artículo 66 de la Ley del Medicamento y en el Anexo 1 del Real Decreto 561/93.

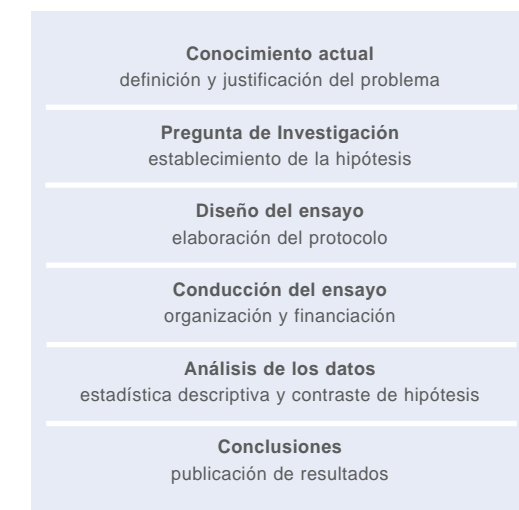


Tabla 1. Planificación del ensayo clínico y esquema general de un protocolo.

Todo protocolo de ensayo clínico estará redactado, al menos, en la lengua española oficial del Estado y deberá incluir los 12 apartados establecidos en el artículo 8 y los anexos I a IV del Real Decreto 561/1993, que son los que se muestran en la **Tabla 2**.

El contenido de cada uno de estos componentes se analizará con detalle en los apartados que vienen a continuación.

1	Resumen
2	Indice
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

Tabla 2. Apartados de un protocolo de ensayo clínico, según el Real Decreto 561/93.

### 6.1. Resumen

Al principio del protocolo debe presentarse un resumen del mismo de acuerdo con el contenido y formato que se expone en la [Tabla 3](#).

### 6.2. Índice

Un índice de materias al inicio del documento permite la fácil localización de cualquier apartado del protocolo.

### 6.3. Información general

Este apartado deberá incluir la identificación del ensayo, el tipo de ensayo clínico, la descripción de los medicamentos

en investigación (experimental y control), los datos relativos al promotor, el nombre del director técnico responsable de la elaboración/control de las muestras, la identificación del monitor, los datos de los investigadores del ensayo (investigador principal y colaboradores) incluyendo su lugar de trabajo en cada centro, los centros en que se realizará el ensayo, el Comité Ético de Investigación Clínica que ha informado favorablemente la realización del ensayo en cada centro y la duración prevista del ensayo.

La identificación del ensayo se refiere al código del protocolo y al título del ensayo. El código consistirá en una clave de 15 caracteres como máximo, que será específica para cada ensayo, e idéntica para todas las versiones de un mismo protocolo. Será asignada por el promotor y quedará reflejada con claridad junto al título en la primera página del protocolo, e irá seguida de la fecha correspondiente a la versión de que se trate. El código estará compuesto por letras y números disponibles en una máquina de escribir de teclado español. También se podrán incluir los signos ortográficos guión (-) y barra (/). Se hará clara distinción entre ceros y oes, así como entre íes y unos. No se dejarán espacios en blanco entre caracteres. Las letras se entenderán como mayúsculas a todos los efectos. El título del ensayo debe reflejar fielmente el contenido del trabajo. Debe contener cuatro aspectos: diseño del estudio, medicamentos en investigación, variables importantes y población de estudio.

0.	Tipo de solicitud, que hará referencia a los siguientes aspectos: (a) Primer ensayo clínico de un PEI autorizado o en trámite. (b) Ensayo clínico posterior al primero autorizado con un PEI, indicando el código de éste (c) Primer ensayo clínico en una nueva indicación (d) Ensayo clínico en una nueva indicación con ensayo clínico previamente autorizado en esa condición, indicando el número de ese ensayo. (e) Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso. (f) Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas. (g) Modificación del ensayo autorizado. (i) Solicitud de anulación.
1.	Identificación del promotor.
2.	Título del Ensayo clínico.
3.	Código del protocolo.
4.	Investigador principal. Dirección de su centro de trabajo.
5.	Centros en los que se prevé realizar el ensayo.
6.	Comités Éticos de Investigación Clínica que han aprobado el ensayo.
7.	Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización
8.	Fármaco experimental y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico.
9.	Fase del ensayo clínico.
10.	Objetivo principal (eficacia, seguridad, farmacocinética, búsqueda de dosis, etc.)
11.	Diseño (aleatorizado, controlado, doble ciego, ...)
12.	Enfermedad o trastorno en estudio.
13.	Variable principal de valoración.
14.	Población en estudio y número total de pacientes.
15.	Duración del tratamiento.
16.	Calendario y fecha prevista de finalización.

Tabla 3. Contenido del apartado resumen de un protocolo de ensayo clínico, según el Real Decreto 561/93.

El tipo de ensayo clínico hace referencia a uno de los siguientes supuestos: a) si se refiere a un producto en fase de investigación clínica o PEI (identificando éste y si procede, el código del primer protocolo de dicho PEI); b) si se refiere a una nueva indicación con un producto contenido en una especialidad farmacéutica; c) si se refiere a una especialidad farmacéutica en otras condiciones de uso diferentes a las de su autorización; y d) si se refiere a una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria. La descripción de los medicamentos en investigación (experimental y control) incluirá

los siguientes aspectos: a) denominación genérica, nombre comercial y países en que está comercializado cuando proceda; b) composición cuantitativa y cualitativa de los mismos, indicando los principios activos y aquellos excipientes que sea obligado especificar en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas; c) forma farmacéutica; d) características organolépticas cuando se utilice algún procedimiento de enmascaramiento; y e) entidades elaboradoras de las muestras. En lo referente a los datos del promotor deberá constar nombre, dirección, teléfono y

telefax o télex, si lo hubiera. En el caso de que el promotor esté ubicado fuera de España, nombre, dirección, teléfono y telefax o télex, si lo hubiera, del responsable autorizado en España.

#### 6.4. Justificación y objetivos

En este apartado se recoge la verdadera orientación del estudio, que consiste en definir el problema de investigación, la justificación del proyecto, y las hipótesis del estudio así como los objetivos del mismo.

##### (1) Elección de la pregunta de investigación.

En primer lugar hay que establecer el proceso de elección de una buena pregunta de investigación donde se especifique claramente el suceso o intervención que se desea estudiar y en qué población. Se debe resaltar la importancia de la pregunta, el no haber sido contestada en estudios previos, la posibilidad de responderla con el ensayo propuesto y la posibilidad de llevar a cabo el ensayo. Esto significa que la pregunta de investigación debe ser ética, nueva y original, relevante, pertinente y factible.

La factibilidad del protocolo de ensayo depende en gran medida de la capacidad del equipo investigador. Cuando se evalúa un protocolo hay que tener en cuenta la experiencia del equipo investigador en la participación en ensayos

clínicos. Hay que evaluar la carga de trabajo que supone el ensayo y que se cuenta con los medios materiales y humanos para llevar a cabo el ensayo. Es importante conocer si en el momento de presentarse el ensayo se están desarrollando ensayos similares al propuesto que puedan interferir en el reclutamiento de los pacientes. El ensayo no debería iniciarse hasta la finalización de los ensayos que haya en marcha.

##### (2) Estado de los conocimientos actuales y justificación del ensayo.

El siguiente paso consiste en definir y dar forma a esa pregunta, es decir, conceptualizarla como pregunta apta para ser transformada en el plano operativo. En primer lugar se debe definir el problema de investigación, justificar que es realmente un problema y que es abordable mediante la realización del ensayo. La realización de una búsqueda bibliográfica es fundamental en esta fase de conceptualización ya que ayuda a conocer los fundamentos teóricos del protocolo, a justificar el ensayo, a precisar los objetivos e hipótesis, y a elegir el diseño y métodos de análisis más apropiados. Por ello deberá recogerse toda la información relevante y específica de que se disponga, tanto referencias bibliográficas como datos no publicados, articular la información de forma sintética y crítica, y estructurarla por el contenido temático del problema propuesto.

##### (3) Marco y modelo teórico del problema de salud.

Todo proyecto de investigación debe estar encuadrado dentro de un marco teórico. Un modelo teórico está compuesto de conceptos, relaciones y enunciados. El protocolo deberá recoger los mecanismos patogénicos que operan en la enfermedad en cuestión, los mecanismos de acción farmacodinámicos y/o farmacocinéticos de los medicamentos en investigación, y el marco poblacional concreto en que tendrá lugar la investigación propuesta.

##### (4) Formulación de hipótesis y concreción de objetivos.

En base a este modelo se deben formular las hipótesis y concretar los objetivos del ensayo diferenciando cuando proceda el principal de los secundarios. Las hipótesis son verdades provisionales que permitirán guiar el análisis de los datos en base a su aceptación o rechazo mediante las correspondientes pruebas estadísticas de contraste. Las hipótesis del ensayo deberían enumerarse individualmente en orden de importancia y limitarse a unas pocas. Los objetivos deben especificarse en una sección independiente tras haber expuesto la definición del problema, su justificación, estado actual de los conocimientos, el marco o modelo teórico y las hipótesis del estudio. El protocolo debería plantear uno o varios objetivos principales y varios objetivos secundarios, donde se enuncien con qué variables respuesta se pretende medir el efecto, cómo van a ser medidas y se especifique los sujetos en los que se realizará el ensayo.

Un objetivo debe ser medible, observable, realizable, concreto, lógico y pertinente. Los objetivos deben formularse en dos o tres frases siguiendo un orden de complejidad y los verbos que se empleen para definirlos deben ser muy claros, como por ejemplo, comparar, analizar, examinar, diferenciar. Numerosos objetivos principales dan la impresión de ambigüedad. También hay que resaltar que el estudio de los objetivos secundarios es exploratorio y suele realizarse como paso previo a otros estudios más amplios con el fin de conocer datos que permitan un diseño más adecuado, establecer su viabilidad, así como determinar el tamaño de la muestra para posteriores estudios.

#### 6.5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo

La elección del tipo de ensayo y de diseño es el paso intermedio entre la conceptualización del problema (justificación, hipótesis y objetivos) y la siguiente fase que trata de los aspectos operativos de la realización del ensayo.

##### (1) Tipos de ensayos clínicos según la fase de desarrollo del fármaco.

De acuerdo con los objetivos perseguidos y la información disponible se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos en el desarrollo de un fármaco:

Los ensayos clínicos en **fase I** son estudios de farmacocinética y farmacodinámica que proporcionarán información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en suje-



tos voluntarios sanos o en algunos casos en pacientes si se trata de fármacos muy tóxicos (p.ej. anticancerosos), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores. El tamaño de la muestra está comprendido entre 20 y 100 sujetos, y el diseño suele ser no controlado o controlado con placebo.

Los ensayos clínicos en **fase II** son estudios que se realizan en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés, y tienen como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados con placebo o tratamiento estándar y con asignación aleatoria a los tratamientos. El tamaño de la muestra está comprendido entre 100 y 400 sujetos, y los criterios de selección suelen ser restringidos.

Los ensayos clínicos en **fase III** están destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior, generalmente entre 1000 y 3000 sujetos, y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento, por lo que los cri-

terios de selección son amplios. Estos estudios serán preferentemente controlados con placebo o tratamiento estándar y aleatorizados.

Los ensayos clínicos en **fase IV** son estudios que se realizan con un medicamento después de su comercialización, y tienen como objetivo estudiar la efectividad y seguridad en grupos especiales y en condiciones reales de la práctica clínica. Estos estudios serán preferentemente controlados con el tratamiento estándar y aleatorizados. Los criterios de selección se limitan a las condiciones de autorización del medicamento, y el tamaño muestral suele ser amplio (>4000 sujetos). Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún aspecto aún no valorado (p.ej. nuevas formulaciones, o vías de administración) o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación.

En la **Figura 3** se esquematizan los tipos de ensayos clínicos según las fases de desarrollo del fármaco.

#### (2) Asignación a los diferentes grupos de estudio.

La aleatorización es el mejor método para distribuir los sujetos en los diferentes grupos de estudio. Este método permite la asignación de los sujetos al azar, de modo que cualquier diferencia en los resultados del ensayo sea debida a los propios efectos de la intervención y no a

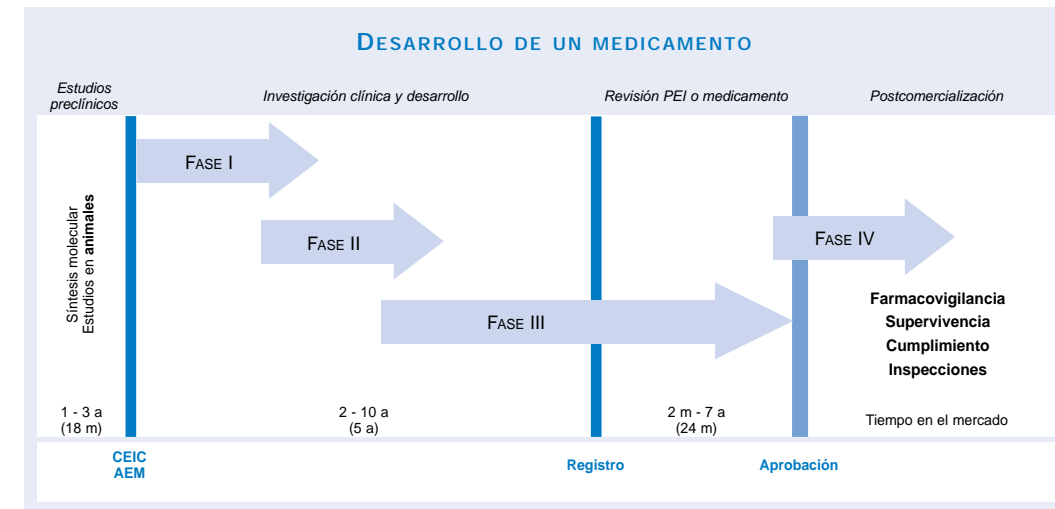


Figura 3. Tipos de ensayos clínicos según las fases de desarrollo del fármaco.

diferencias subyacentes entre los grupos. Muchos ensayos no proporcionan información esencial sobre el método de asignación del tratamiento. La aleatorización presenta dos ventajas principales en relación a otros métodos de distribución. En primer lugar, elimina el sesgo de selección por parte del investigador y participantes, asegurando la impredecibilidad del grupo al cual se asignará al próximo participante. Cada individuo tiene la misma probabilidad de ser asignado a uno de los tratamientos, siendo ésta a su vez independiente de la de otros. En segundo lugar, garantiza que los grupos sean similares respecto a una serie de características basales importantes de tipo pronóstico y demográfico que puedan influenciar en el resultado principal del estudio. La aleatorización permite balancear las variables de confusión conocidas y desconocidas, permitiendo comparaciones no sesgadas entre los grupos de estudio.

Por ejemplo, la hipertensión arterial puede clasificarse como leve, moderada y grave según el valor de tensión y la presencia o ausencia de complicaciones orgánicas. La gravedad de la insuficiencia cardiaca no permite en ocasiones limitar el tratamiento durante el ensayo al tratamiento experimental o placebo. Por ello es casi obligatorio que los pacientes que van a ser incluidos en el ensayo continúen con el mismo tratamiento que recibían previamente (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o digitálicos), por razones clínicas y éticas. En estos casos, la asignación aleatoria estratificada por bloques permite crear grupos similares mediante una distribución equilibrada de las diferentes características de base entre el grupo control y el experimental (p.ej. estratificación por gravedad de la insuficiencia cardiaca según estadios de la NYHA o según el grado de fracción de eyección). De todos modos, la asignación



estratificada tiene su justificación en ensayos pequeños. En ensayos mayores no presenta ventajas con respecto a una asignación aleatoria simple.

Es importante describir el método usado para ocultar el esquema de asignación de las intervenciones, tanto a los participantes como a los investigadores, hasta que el reclutamiento sea completado. Esto se consigue con tablas de números aleatorios, programas generadores con ordenador, asignación a bloques estratificados, o permutaciones.

Ni cabe decir la importancia fundamental del enmascaramiento de la asignación aleatorizada. El protocolo debe describir las técnicas de enmascaramiento o medidas que se adoptarán para el mantenimiento del carácter ciego del estudio, situaciones en que pueda romperse y forma de proceder en estos casos. Por ello, las listas de aleatorización deben guardarse en sobre sellado y custodiarse en el centro, habitualmente el Servicio de Farmacia y/o en cada uno de los cuadernos de recogida de datos para el paciente correspondiente. Estos sobres sólo deberían abrirse en caso de acontecimiento adverso grave.

También debe describirse el método usado para separar el generador del ejecutor de la asignación. El generador es la persona que, usando un método libre de sesgos (p.ej. aleatorización centralizada, o sobres opacos sellados), genera la lista que identifica la intervención asignada a cada participante. El ejecutor es la perso-

na que selecciona a los participantes y aplica el sistema de asignación de las intervenciones a los participantes. El generador no debería intervenir en las fases posteriores del ensayo (p.ej. selección, aplicación de la intervención, o evaluación de los resultados).

También debería describirse un proceso de revisión de la ejecución del método de asignación. Si el proceso de asignación no puede ser reconstruido a partir de la información aportada, la validez de la metodología y los resultados del ensayo pueden ponerse en cuestión.

### *(3) Elección del tipo de diseño y grupo de comparación.*

Una característica clave de un ensayo clínico es la inclusión de cómo mínimo un grupo control, frente al que se compara el efecto del medicamento en investigación. El grupo control puede recibir un placebo u otro tratamiento. Si ya existe un tratamiento de valor establecido no será ético utilizar un placebo. En la gran mayoría de los casos es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica. El ensayo clínico no controlado no comporta una comparación con un grupo control o testigo. En función del tipo de diseño, los ensayos clínicos controlados pueden ser: a) con grupos cruzados, b) con grupos paralelos y c) secuenciales.

En los ensayos con **grupos cruzados** los tratamientos experimental y control

son administrados a cada individuo en períodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control. Este tipo de diseño suele emplearse sobre todo en enfermedades crónicas y estables que varían poco en el tiempo y donde las variaciones intraindividuales son mayores que las observadas entre individuos, además de permitir ensayar medicamentos en tiempos diferentes, lo que se asemeja a la práctica clínica real. Esta técnica también es habitual en ensayos con muestras pequeñas, como son los ensayos en fase I y II, lo que permite además evitar la exposición prolongada del sujeto al tratamiento. Lo mismo ocurre cuando se estudian enfermedades raras donde el reclutamiento de sujetos es difícil. En este tipo de ensayos debe incluirse un período de lavado con la finalidad de eliminar la influencia residual (<<carry-over effects>>) del primer tratamiento sobre el segundo. La elección de la duración del período es crucial y dependerá del conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco en estudio.

El diseño clásico de los ensayos clínicos es el de **grupos paralelos**, donde uno o varios grupos de sujetos son asignados de forma aleatoria a recibir el tratamiento experimental al mismo tiempo que otro grupo recibe el tratamiento control. Tanto la selección de sujetos como los períodos de tratamiento y seguimiento han de tener lugar simultáneamente en todos los grupos. Debería indicarse si se piensa incluir un período de preinclusión o lavado con la finalidad de eliminar la influencia de otros medicamentos

que estuviese tomando el paciente en el momento de la inclusión.

En los **ensayos secuenciales** se pone a prueba una hipótesis específica y el número de sujetos no está prefijado de antemano, sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo del mismo. Este tipo de diseño se justifica desde la perspectiva del <<clinical equipoise>> ya que supone que no existe terapia establecida o que la que existe no tiene eficacia probada o está asociada a una frecuencia excesiva de efectos adversos. En este tipo de ensayos debe existir una variable de resultados única y dicotómica que permita tomar decisiones sobre la eficacia del tratamiento. A su vez, la respuesta debe poder medirse en un tiempo relativamente corto que facilite la toma de decisiones sobre continuar o parar el estudio, según se trate de un fármaco extraordinariamente eficaz o tóxico, respectivamente. Dado el coste y complejidad de los ensayos clínicos existe la posibilidad de testar dos hipótesis con diseños especiales. En el diseño factorial 2x2 los sujetos se asignan primero aleatoriamente al tratamiento A o B (hipótesis 1), y posteriormente en cada grupo se hace otra aleatorización a los tratamientos C y D para evaluar una segunda hipótesis. Puesto que este tipo de ensayos permite introducir multitud de factores resulta particularmente útil para estudiar la interacción entre ellos. Éste es el caso del estudio de principios activos por separado o combinados en un mismo medicamento, o bien el estudio de diversos agentes citotóxicos en la terapia oncológica administrados conjuntamente o secuencialmente.

## 6.6. Selección de los sujetos

La selección de los participantes se refiere a la fuente u origen de la que se van a reclutar los pacientes, y puede ser un determinante de la homogeneidad de la muestra, así como de su representatividad o generalización de los resultados obtenidos.

### (2) Población diana y población experimental.

El protocolo debe definir la población que va a estudiar (ámbito del estudio) y los individuos de esa población que van a ser estudiados (muestra). La población diana es el grupo de referencia al que se espera aplicar los resultados. La población experimental es el grupo en el que se hace el ensayo. Aunque lo ideal es que no difiera del grupo de referencia, lo más importante es pensar en la validez interna de los resultados. Más vale un estudio válido que uno generalizable no válido. En realidad, debe establecerse un compromiso entre ambas consideraciones, mediante la especificación de unos criterios de selección idóneos, en función de la fase del ensayo. La población experimental depende de tres aspectos: a) tamaño suficiente; b) suficiente número de casos; y c) conseguir un seguimiento completo y fiable. En primer lugar, es necesario comprobar que la población experimental propuesta es lo suficientemente grande como para conseguir el tamaño mues-

tral deseado. En segundo lugar, la patología de estudio tiene que producir un número suficiente de casos en la población de estudio para poder efectuar comparaciones significativas en un período de tiempo razonable. En tercer lugar, hay que considerar si el área donde se propone la realización del ensayo atiende la patología de estudio en número suficiente que asegure el reclutamiento de los sujetos participantes, y dispone de la logística donde sea posible realizar su seguimiento y obtener información completa y exacta durante el desarrollo del ensayo.

### (3) Criterios de inclusión y exclusión.

Entre los **criterios de inclusión** se consideran la definición y los factores que caracterizan la enfermedad de estudio en base a criterios diagnósticos validados y reconocidos a nivel internacional, así como las características principales de los participantes (p.ej. sexo, edad). Los criterios de inclusión pueden ser más o menos restrictivos, según los objetivos del estudio. Con el primer tipo se permite reunir una muestra de características muy homogéneas, mientras que con el segundo tipo se consigue reunir una muestra más representativa de la población de referencia.

Los **criterios de exclusión** se aplican para proteger a posibles participantes que pertenezcan a grupos de riesgo elevado. Entre ellos se cuentan los trastornos subyacentes (p.ej. características

de la función renal y hepática, reserva medular y función cardiaca), los tratamientos concomitantes (p.ej. medicamentos que puedan alterar la función cognitiva en ensayos sobre enfermedad de Alzheimer), embarazo establecido, la posibilidad del mismo y la lactancia, y cualquier contraindicación específica a los tratamientos evaluados.

En menores de edad e incapaces y en personas con autonomía o competencia disminuida para dar su consentimiento, sólo podrán realizarse ensayos de interés para su salud particular cuando no puedan ser efectuados en otras poblaciones de sujetos. Aunque esto está justificado en las primeras fases de los ensayos, en ocasiones una consideración aparentemente ética puede impedir el estudio científico de poblaciones concretas, como los niños y ancianos, lo que los convierte en el futuro en sujetos objeto de una práctica clínica incontrolada.

### (4) Elección de la técnica de muestreo.

La principal razón para estudiar una muestra y no toda la población es una cuestión de tiempo y dinero, es decir, de eficiencia. Como ya se ha indicado en apartados anteriores, la aleatorización es el mejor método para distribuir los sujetos en los diferentes grupos de estudio. Los principales métodos de muestreo aleatorio son los siguientes: a) asignación aleatoria simple; b) asignación aleatoria restrictiva o aleatorización por bloques; c) asignación aleatoria estratificada; y d) diseño de pares apareados. La idoneidad de cada técnica depende de las características de cada técnica depende de las características del ensayo. La **aleatorización simple** es el

método más elemental. La probabilidad de ser asignado a cada uno de los grupos está determinada de antemano mediante una lista de aleatorización generada por ordenador. Su principal inconveniente es que puede dar lugar a grupos desiguales, sobre todo en muestras de tamaño pequeño. Para ensayos que incluyan varios cientos de pacientes este desequilibrio es pequeño y puede controlarse a la hora del análisis. Si el número de casos es pequeño es preferible utilizar alguna de las otras técnicas. La **aleatorización restringida o por bloques** garantiza que el número de participantes en cada grupo sea igual cada vez que se incluye un bloque en el estudio. El tamaño de los bloques no debe ser demasiado grande ni demasiado pequeño, para evitar interferencias temporales o que el investigador descubra la asignación del tratamiento, respectivamente. En la **aleatorización estratificada** los sujetos son aleatorizados dentro del estrato apropiado. Esta técnica garantiza que al menos los sujetos se distribuyan de forma equilibrada en relación a las características que determinan los estratos (p.ej. edad, sexo, gravedad de la enfermedad). El **diseño de pares apareados** es un caso especial de la anterior técnica en la que los estratos son de tamaño 2. La técnica consiste en seleccionar, para cada participante, a otro sujeto con unos factores pronósticos similares. Este tipo de método presenta dificultades para seleccionar sujetos de características similares y se reserva para estudios muy concretos, por ejemplo, para estudiar la influencia de factores genéticos en la respuesta del tratamiento, o para estudiar medicamentos en dermatología u

oftalmología donde el apareamiento se produce en el mismo sujeto (p.ej. ambas extremidades, ambos ojos).

#### (5) Cálculo del tamaño muestral.

El tamaño muestral debe ser lo suficientemente grande para alcanzar la suficiente precisión estadística y poder estadístico que permita detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Por razones éticas y de eficiencia, debe establecerse el número mínimo de sujetos que debe incluirse en el ensayo para tener mínimas garantías de detectar una diferencia entre los grupos, en el supuesto de que existan realmente.

El tamaño de la muestra va a depender de varios factores: a) la homogeneidad de los grupos de estudio, b) la precisión estadística de las estimaciones, c) la magnitud de las diferencias clínicamente relevantes que se pretende poner de manifiesto, y d) los errores de tipo I (riesgo de rechazar una hipótesis nula, que en realidad, es verdadera) y de tipo II (error que se comete al no rechazar una hipótesis nula, que en realidad, es falsa) que se consideran aceptables.

Desde un punto de vista práctico, en las fases I y II de un ensayo clínico, se usan pequeñas muestras con el fin de facilitar un mayor control sobre el paciente. En estos ensayos el tamaño de la muestra se calcula por estimación, cuidando que los intervalos de confianza para las variables indicativas de toxicidad y eficacia no

excedan de unos límites prefijados.

En las fases III y IV de un ensayo se emplean muestras amplias que conlleven un menor control sobre el sujeto, pero los resultados son más seguros y significativos. El tamaño de la muestra se calcula mediante métodos de contraste de hipótesis, y está condicionado por los niveles de riesgo asumidos en el diseño. En la mayoría de estudios suele presentarse un error de tipo I del 5% y un error de tipo II del 20%. No obstante, la elección de los niveles de riesgo no debe ser rutinaria sino que debe estar justificada por las características de la hipótesis del estudio.

Después de la estimación estadística de la muestra es necesario corregir el tamaño en función de una serie de factores: a) pérdidas previstas en el período prealeatorización (pacientes que cumplen los criterios de inclusión, pero que, por diversos motivos, no llegarán a incluirse en el ensayo), tamaño de la población diana, facilidad de reclutamiento, número de grupos en estudio, período previsto de seguimiento, o tasa prevista de pérdidas por abandono (drop-outs) y retiradas (withdrawals).

#### (6) Retiradas, abandonos y pérdidas.

El protocolo debe concretar los criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos. Es importante registrar las razones de los abandonos y retiradas, por grupo de estudio, y prever su comparación con los sujetos que com-

pletarán el estudio. Esta información permitirá juzgar la confianza en los resultados. También debería recogerse información sobre el posible flujo de los participantes que debería incluir, en primer lugar, los pacientes disponibles o evaluables, los aleatorizados, los tratados, los que completarán el estudio, y los que no lo finalizarán, por grupo de estudio. Por último debe recogerse información referente a las pérdidas prealeatorización que permita evaluar la capacidad de generalizar los resultados a la población de referencia.

#### (7) Duración aproximada del período de reclutamiento.

El protocolo deberá describir la duración aproximada del período de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles, y las fechas de inicio y fin del ensayo.

### 6.7. Descripción del tratamiento experimental y control

Para que el ensayo sea reproducible debería definirse de forma muy clara el tratamiento experimental y control.

#### (1) Esquema posológico y duración.

Es necesario especificar las dosis, intervalo, vía y forma de administración y duración de los tratamientos del ensayo. También debe indicarse los criterios para la modificación de pautas a lo largo del ensayo (tanto en los estudios de búsqueda de dosis como en los de tolerancia o en casos de reacciones adversas o toxicidad). Debe indicarse las nor-

mas especiales de manejo de los fármacos en estudio, si las hubiera.

#### (2) Tratamientos concomitantes.

Debe indicarse los tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos. En caso de tratamientos no permitidos, debe especificarse el período de tiempo mínimo que debe transcurrir desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio (período de lavado). En los casos que proceda será necesario especificar la «medicación de rescate».

#### (3) Cumplimiento terapéutico.

El cumplimiento terapéutico es un indicador cuantitativo de la exposición del sujeto al fármaco en el tiempo. Su medición debería estar contemplada en todos los ensayos clínicos ya que el cumplimiento parcial aumenta la variabilidad del resultado, distorsiona el tamaño del efecto y falsea el análisis estadístico (Figura 4). Esto supone un problema ético, por la pérdida de pacientes y la necesidad de invertir más tiempo y dinero. Un seguimiento inadecuado del cumplimiento terapéutico durante el ensayo puede resultar en interpretaciones incorrectas de la eficacia puesto que el cumplimiento parcial debilita la determinación de la curva dosis-respuesta y el establecimiento de la dosis efectiva más baja. Las recomendaciones de dosis a partir de los resultados del ensayo podrían ocasionar sobredosificación en pacientes cumplidores, un mayor riesgo de efectos adversos, y un mayor coste económico. En cuanto a los datos sobre seguridad, el cumplimiento parcial perjudica el seguimiento

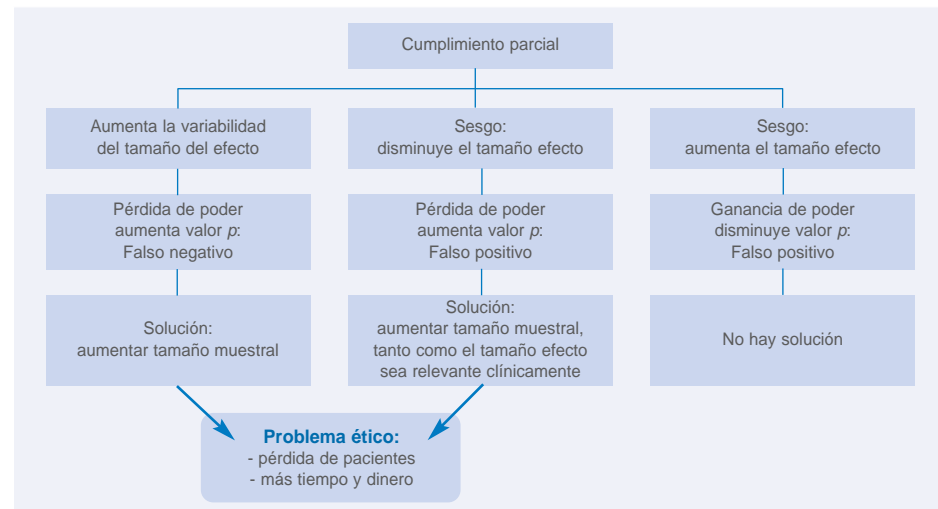


Figura 4. Impacto del cumplimiento parcial en los ensayos clínicos.

de los efectos adversos por varios motivos: *a)* el balance beneficio-riesgo se invierte en las reacciones tipo B (independientes de la dosis), *b)* efectos tóxicos en hipercumplidores para las reacciones tipo A (dependientes de la concentración), *c)* dificultad para medir la causalidad por imputación de acontecimientos adversos relacionados con la enfermedad de base, y *d)* distorsión de la razón beneficio/riesgo. Finalmente, la medición del cumplimiento es una estimación válida de las preferencias y de la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, lo que permite extrapolar los resultados teóricos a los que se obtendrán en la práctica asistencial diaria. La medición del cumplimiento terapéutico puede hacerse mediante dispositivos electrónicos de monitorización, contaje

de la medicación devuelta por los pacientes, registros diarios, cuestionarios directos, niveles séricos de fármacos o marcadores urinarios. La cuantificación es de suma importancia: puede expresarse como variable continua o como variable dicotómica. La elección del tipo de medida depende de dos factores: la fiabilidad del resultado de la medición, y la relación dosis/respuesta. El intervalo de tiempo para la medición del cumplimiento debe ser representativo del período completo de tratamiento entre las visitas de seguimiento. Otra cuestión importante es la adopción de unos criterios que permitan decidir la inclusión de los datos de cumplimiento en el análisis estadístico de los resultados (Figura 5). Debe tenerse en cuenta la calidad de los datos obtenidos, las características del tratamiento y de la

enfermedad, y el conocimiento de los factores pronósticos de la conducta en la población experimental.

### 6.8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

(1) Variable principal de valoración.

El protocolo debe enumerar y definir de un modo claro todas las variables a medir en el ensayo, tanto la variable principal de evalua-

ción como aquellas otras que se consideren secundarias. Ambos tipos de variables son las fundamentales para los objetivos del estudio y deberán mencionarse en los objetivos principales y secundarios. La variable más importante para la evaluación de los resultados es la variable principal por lo que debería ser objetiva y relevante desde el punto de vista clínico. Debería pues indicarse las escalas y unidades de medida y los criterios por los que esa variable se considera importante para los objetivos del ensayo.

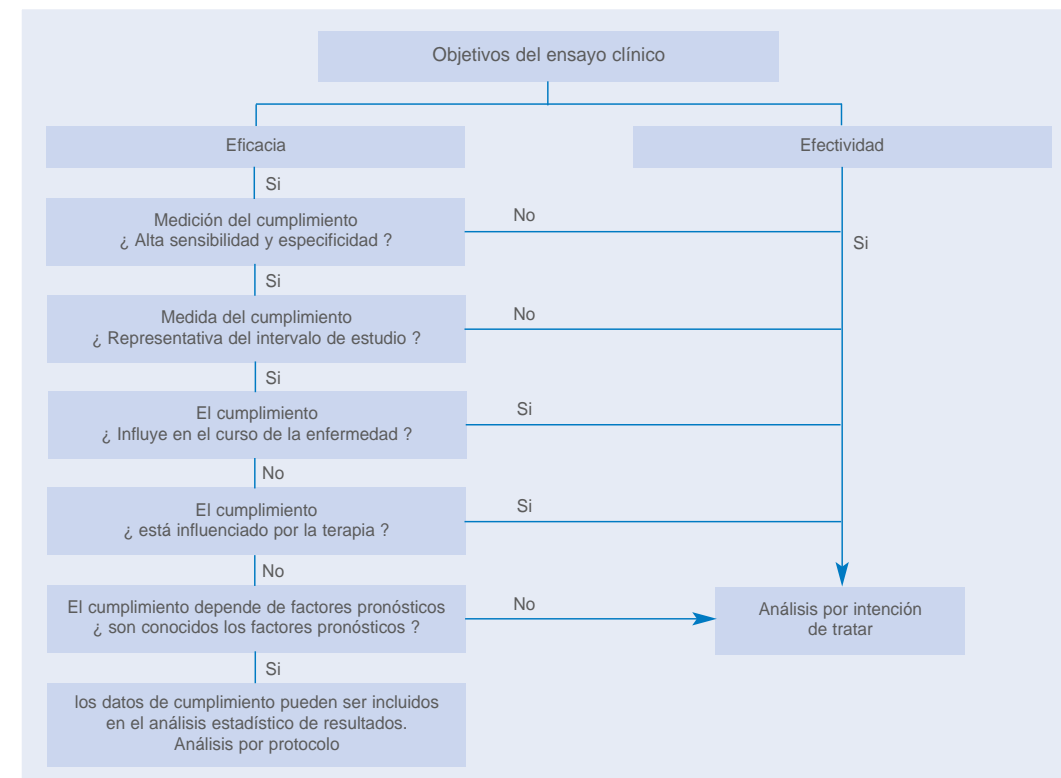


Figura 5. Árbol de decisión para la inclusión de los datos de cumplimiento en el análisis estadístico de los resultados de un ensayo clínico..

#### (2) Recogida de datos.

Los ensayos clínicos miden el cambio de la variable respuesta en el tiempo. Si los grupos de estudio son seguidos de forma no planificada o con diferente intensidad, pueden distorsionarse los resultados de las medidas, o facilitarse el desenmascaramiento. Debe describirse el procedimiento a seguir en la recogida de datos, describir con detalle, precisión y orden, cómo se van a obtener los datos en los sujetos del estudio. Esto debe hacerse mediante un calendario donde se detalle el desarrollo del ensayo indicando el número y tiempo de las visitas durante el mismo, especificando las pruebas o exploraciones que se realizarán para la valoración de la respuesta.

#### (3) Criterios de evaluación de la respuesta.

Para reducir al mínimo la variabilidad en los resultados y hacer más fiable la información recogida se deben adoptar métodos sensibles y específicos. Pero más que conseguir una fiabilidad total se debe poder cuantificar el error cometido en la medición. Esto se conseguirá mediante la elección de instrumentos de medición validados con técnicas de referencia que se saben exactas. En los ensayos multicéntricos es necesario indicar los controles de calidad internos y externos que se realizarán.

#### (4) Medición objetiva de los resultados (enmascaramiento).

La subjetividad es una fuente permanente de sesgos que se refleja en los ensayos clínicos abiertos, donde paciente e investigador conocen el tratamiento que se está administrando. El enmascaramiento es una medida para contrarrestar la subjetividad. Según la medida de enmascaramiento que se toma para evitar la subjetividad de los resultados, los ensayos clínicos pueden clasificarse en ensayos clínicos abiertos o no ciegos, simple ciego, doble ciego y con evaluación ciega por terceros. En el ensayo clínico **abierto o no ciego** tanto el sujeto como el investigador conocen el grupo de tratamiento al que aquél ha sido asignado. En el ensayo **simple ciego** es el sujeto quien desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece. En el ensayo **doble ciego** tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento. Básicamente las técnicas de enmascaramiento más empleadas en el doble ciego son: *a)* enmascaramiento mediante placebo equiparado, si bien depende de la disponibilidad de materia prima y los resultados se deben avalar mediante estudios de bioequivalencia entre la formulación del ensayo y la comercializada; y *b)* enmascaramiento con cápsulas neutrales, muy útil en ensayos a gran escala, pero la biodisponibilidad puede verse comprometida y las cápsulas son fácilmente desenmascarables.

Sin embargo no siempre estaría indicado hacer el ensayo a doble ciego: *a)* si implica riesgos innecesarios para el paciente (p.ej., administración parenteral de placebo de forma repetida por largos períodos de tiempo, o medicación con elevada toxicidad); *b)* si el tratamiento es difícil de enmascarar (p.ej., no disponer de forma galénica adecuada); *c)* si los efectos farmacológicos permiten identificar los tratamientos aplicados. En estos casos se puede recurrir a la **evaluación ciega por terceros**, donde una tercera persona que desconoce el tratamiento que está recibiendo cada sujeto, es la que evalúa los resultados.

Otras veces se pretende comparar medicamentos con vías diferentes de administración, esquemas de dosificación distintos, presentaciones o características organolépticas diferentes, lo que plantea un problema para aplicar la técnica de doble ciego. En estos casos se recurre a la técnica del enmascaramiento mediante **doble simulación** (doble dummy) que consiste en administrar junto al tratamiento experimental el placebo del tratamiento control y viceversa. Es necesario disponer de los placebos correspondientes de ambos preparados; la disponibilidad de dichos preparados es un factor limitante, aunque existen acuerdos multinacionales entre los laboratorios fabricantes para el mutuo suministro de preparados de placebo correspondientes a sus respectivos productos comercializados.

En todo ensayo debe asumirse a priori que el enmascaramiento es una intención, no necesariamente un logro. Es deseable introducir controles de calidad que permitan evaluar el grado de enmascaramiento alcanzado al final del estudio por parte de los sujetos partici-

pantes, los cuidadores, los investigadores, la persona que mecanizará los datos y el analista de los mismos.

#### 6.9. Acontecimientos adversos

El protocolo debe especificar el método de recogida, registro y notificación de acontecimientos adversos. Debería indicarse la información mínima que se deberá especificar para los acontecimientos adversos que ocurran a un sujeto durante el ensayo (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado, si procede, causas alternativas o factores predisponentes), los criterios de imputabilidad que se van a utilizar, y los procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados. Se incluirá un modelo de hoja de notificación de acontecimientos adversos a las autoridades sanitarias (anexo 8 del Real Decreto 561/93).

#### 6.10. Aspectos éticos

Es imprescindible la aceptación de la versión actual de la declaración de Helsinki que recoge los principios éticos de la investigación en humanos y se concreta en los tres principios básicos de autonomía, beneficencia y justicia. Estos principios y un cuarto, el de no maleficencia, que deben respetarse en todos los ensayos clínicos, llevan a la consideración de los siguientes componentes: la obtención del consentimiento informado, la valoración detallada de la relación riesgo/beneficio del ensayo y la imparcialidad en la selección y seguimiento de los sujetos participantes.



La información que será proporcionada a los sujetos y el tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo se ajustará a lo recogido en el anexo 6 del Real Decreto 561/93. El **consentimiento informado** es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado libre y voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca del ensayo. El sujeto participante otorgará su consentimiento informado preferiblemente por escrito o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad. En aquellos ensayos sin interés terapéutico particular para el sujeto, su consentimiento constará necesariamente por escrito. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un ensayo clínico. La hoja de información es el documento escrito que se entregará al posible participante del estudio antes de que éste otorgue su consentimiento para ser incluido en el mismo. Será específica para cada ensayo y contendrá información objetiva y veraz acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, tal como se recoge en el anexo 6 del Real Decreto 561/93. Su redacción será clara, legible y adaptada al nivel de entendimiento de la población objeto de estudio.

El protocolo debe garantizar la existencia de una **póliza de seguro** que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo pudieran resultar para los sujetos participantes, así como la responsabilidad civil del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice. Además, deberá adjuntarse una memoria económica donde se detallen los contenidos del presupuesto del ensayo.

La última versión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, octubre de 2000) hace referencia a tres aspectos novedosos: obligación de especificar las fuentes de financiación, publicación de los resultados positivos y negativos, y disponibilidad del medicamento en investigación una vez finalizado el ensayo.

Por último, el deber de secreto obliga a especificar quiénes tendrán acceso a los datos de los sujetos participantes en aras a garantizar su confidencialidad.

#### 6.11. Consideraciones prácticas

##### (1) Identificación de las muestras de medicamentos en investigación.

Como ya se ha explicado en un apartado anterior, es muy importante detallar la identificación de las muestras para investigación clínica y los responsables de su suministro y conservación. Hay que indicar el tipo de envasado y etiquetado de las mismas. Un adecuado envasado y etiquetado de las muestras

asegura el enmascaramiento (validez de los resultados), facilita el cumplimiento por el paciente (eficacia y seguridad), y permite medirlo (efectividad). Estas cualidades forman parte de la calidad del medicamento y tienen una especial importancia ya que es una forma de demostrar la eficacia real cuando sean utilizados en la práctica clínica diaria. A pesar de ello, resulta muy difícil encontrar ensayos clínicos que adopten un sistema de envasado y etiquetado similar al que se utilizará en la fase postcomercialización. En este sentido, el sistema de envasado en dosis unitarias es el patrón de referencia para la evaluación de la calidad de los medicamentos.

##### (2) Normas de buena práctica clínica.

El protocolo debe especificar que el ensayo se realizará según las normas de buena práctica clínica. Estas normas pretenden garantizar que los ensayos clínicos sean diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos sean fiables y que se protejan los derechos de los sujetos. Deberán especificarse las responsabilidades de todos los participantes en el ensayo, las condiciones de archivo de datos, su manejo, procesamiento, y correcciones, así como las condiciones de publicación de los resultados.

Estas normas obligan a la existencia de unos procedimientos normalizados de trabajo que hagan referencia a los apartados incluidos en el artículo 45 del Real Decreto 561/93, así como a los programas de auditorías internas si existieran. Este último aspecto será imprescindible en aquellos ensayos cuyos

resultados pretendan ser utilizados como soporte para registro de una especialidad farmacéutica o para modificar las condiciones de una autorización previa.

#### 6.12. Análisis estadístico

##### (1) Diseño estadístico.

En este apartado se debe especificar las pruebas estadísticas de significación que se prevé utilizar en el análisis de los resultados, especialmente en lo que a la variable de valoración principal se refiere. En un trabajo de investigación científica se formula una hipótesis que se intenta rechazar (hipótesis nula o  $H_0$ ) mediante una prueba estadística de significación (prueba de contraste), y se formula una hipótesis que se acepta, caso de rechazar la hipótesis nula (hipótesis alternativa o  $H_a$ ). Así por ejemplo, la hipótesis nula que interesaría poner a prueba podría ser: el medicamento A no difiere del medicamento B en su efecto antimigrañoso. La hipótesis alternativa sería: el medicamento A difiere del medicamento B en su efecto antimigrañoso. La probabilidad de que el suceso observado se deba al azar como se hubiera esperado si la hipótesis nula fuese cierta es el valor  $p$  o grado de significación estadística. Cuanto menor es la  $p$  menor es la probabilidad de que los resultados observados se deban al azar. Sin embargo, la  $p$  no es una medida de la magnitud de la asociación sino de la importancia de la misma y de la precisión de los datos. Normalmente, el nivel de significación (nivel alfa) se establece en 0.05 o 0.01. Pueden presentarse dos situaciones: a) el



valor de p sea superior al nivel alfa, con lo cual la hipótesis nula no es rechazada; o bien, b) el valor de p sea pequeño (inferior al nivel alfa), con lo cual la hipótesis nula sí es rechazada y se acepta la hipótesis alternativa.

La conclusión del ensayo será correcta cuando coincida con la verdad. Si el medicamento A es superior al medicamento B y se rechaza la hipótesis nula se obtendrá una conclusión verdaderamente positiva (resultados positivos). Si por el contrario, el medicamento A es igual al medicamento B y se acepta la hipótesis nula se obtendrá una conclusión verdaderamente negativa (resultados negativos). La conclusión del ensayo será errónea cuando no coincida con la verdad. Si el medicamento A es igual al medicamento B y el ensayo rechaza la hipótesis nula se obtendrá una conclusión falsamente positiva; en este caso se comete un error de tipo I. Si por el contrario, el medicamento A es superior al medicamento B y el ensayo acepta la hipótesis nula se obtendrá una conclusión falsamente negativa; en este caso se comete un error de tipo II.

El riesgo alfa (valor de p) indica la probabilidad de cometer un error de tipo I. El riesgo beta es la probabilidad de cometer un error de tipo II. En los ensayos clínicos interesa obtener resultados verdaderamente positivos o verdaderamente negativos. La probabilidad de obtener resultados verdaderos viene indicada por el complementario del riesgo beta ( $1-\beta$ ) y se denomina poder estadístico.

En la mayoría de estudios se establecen unos valores de 0,05 para el riesgo alfa y de 0,20 para el riesgo beta. Estos valores arbitrarios se denominan niveles convencionales de significación estadística. Sin embargo, esta práctica no debería ser rutinaria y debería tenerse en cuenta la relevancia clínica que se pretende poner de manifiesto. Para fármacos muy novedosos o patologías sin potencial terapéutico convendría utilizar valores de riesgo no demasiado pequeños (p.ej. 0,05 para el riesgo alfa y 0,20 para el riesgo beta) para evitar incurrir en alguno de los errores citados anteriormente. Si por el contrario, el fármaco que se pretende estudiar no difiere mucho de las alternativas terapéuticas existentes, se precisará un nivel de evidencia más elevado y por tanto unos valores de riesgo más bajos (p.ej. 0,01 para el riesgo alfa y 0,10 para el riesgo beta).

Hay que tener en cuenta que una prueba de significación estadística no implica necesariamente la existencia de significación clínica. El valor de p no indica la magnitud o la fuerza del efecto sino la probabilidad de que el resultado observado sea debido al azar. En realidad es una medida de la precisión estadística de los resultados y por ello depende tanto de la magnitud de la diferencia hallada como del número de sujetos analizados. Por tanto no sirve para expresar la significación clínica del resultado ni la importancia práctica de los resultados para el cuidado de los enfer-

mos. Una forma de expresar la precisión estadística clínicamente relevante es mediante los intervalos de confianza de la estimación. Estos proporcionan mucha más información, ya que presentan unos valores límites entre los cuales puede situarse el parámetro en cuestión, los resultados se expresan en la misma escala de medida y, por tanto, la significación clínica del resultado es más evidente. En la actualidad es preferible publicar los resultados de ambas maneras. El valor p de las pruebas de contraste indicaría la significación estadística y los intervalos de confianza de la estimación indicarían la significación clínica.

#### (2) Análisis de los resultados.

Al final del ensayo es inevitable que algunos sujetos salgan prematuramente del estudio o bien que no se sigan las instrucciones del protocolo. La cuestión es decidir qué sujetos se incluirán en el análisis final de los resultados y qué datos serán tomados en consideración. La exclusión del análisis de sujetos aleatorizados puede dar lugar a un sesgo importante que puede surgir de la diferente participación en los grupos de estudio, y del hecho de que los sujetos retirados del análisis sean realmente diferentes de los que participan hasta el final. Existen dos tipos de estrategias para abordar este problema: el análisis por intención de tratar y el análisis por protocolo o de casos válidos.

El análisis por intención de tratar se basa en los desenlaces que se producen durante todo el período de seguimiento y en que los sujetos son analizados respetando el grupo de estudio al cual fueron asignados durante el

procedimiento de aleatorización, independientemente de cuando ha ocurrido y de lo bien o mal que haya resultado el tratamiento. La alternativa es el análisis por protocolo que se limita a los casos válidos o desenlaces observados mientras los sujetos hayan completado el período de seguimiento y se hayan obtenido los datos correspondientes a la variable principal de valoración.

El análisis por intención de tratar se acerca más a los resultados que se obtendrían en la práctica diaria mientras que el análisis por protocolo se acerca más al verdadero efecto del tratamiento. Es deseable incluir ambos tipos de estrategias en el análisis final de los datos, ya que cuando coinciden aumenta la confianza en los resultados. No obstante juegan papeles diferentes según se trate de ensayos de superioridad o de equivalencia. En los primeros el análisis por intención de tratar es prioritario puesto que no sobreestimaré la eficacia que pueda derivarse de un análisis de casos válidos. En los segundos estaría más indicado un análisis por protocolo.

Ya se ha comentado la importancia de describir cómo se va a realizar el análisis de los datos. Es necesario indicar si se piensa tomar en consideración otras variables para realizar análisis estratificados y multivariantes. La elección de las variables dependerá de las hipótesis planteadas *a priori*, de la plausibilidad biológica y de la existencia de evidencias a favor. Por otra parte, el cálculo del tamaño muestral y el método de aleatorización cambian del utilizado en los análisis simples. La improvisación de este tipo de análisis puede causar varios tipos de problemas. Si los subgrupos no cuentan con el número suficiente de

sujetos se compromete la precisión estadística y el poder del estudio. Además, la falta de control sobre determinadas variables, que pueden actuar como confundientes o modificadoras del efecto, impedirá extraer conclusiones de los resultados principales del estudio.

El protocolo también debe indicar si está prevista la realización de análisis intermedios, especificando cuáles serán los criterios que determinarán la finalización del ensayo. La programación de estos análisis es importante para el control de calidad del ensayo. Si los resultados de estos análisis intermedios aportan evidencias de que un tratamiento es mejor o peor que otras alternativas, puede recomendarse la finalización prematura del ensayo. El protocolo debe indicar dónde se realizará dicho análisis. Es deseable que la monitorización de datos y mantenimiento de los códigos de aleatorización se haga por un comité independiente capaz de tomar decisiones de forma imparcial y objetiva.

### 6.13. Anexos

Los protocolos que se presenten al Comité Ético de Investigación Clínica deberán ir acompañados de los siguientes documentos básicos:

(2) **Anexo I: Cuaderno de recogida de datos**, que será específico para cada ensayo clínico. Este documento deberá recoger todas las variables relevantes para los objetivos del estudio: variables de resultado o

dependientes, variables explicativas o independientes, posibles variables de confusión y modificadoras del efecto, variables sociodemográficas y variables complementarias de interés. La identificación del sujeto no debe permitir desvelar la identidad de los sujetos participantes. Es preferible utilizar números de identificación (p.ej. número de aleatorización) en vez de iniciales del paciente.

(3) **Anexo II: Manual del investigador**, con la versión actualizada de la información preclínica y clínica relevante para el ensayo sobre los medicamentos en investigación en la patología de estudio. Este documento es fundamental para conocer aspectos referentes al estado actual del conocimiento, la justificación del ensayo, el diseño del mismo, la elección de los grupos de estudio y del grupo control, el perfil de seguridad y eficacia del medicamento en investigación y la selección de los esquemas de dosificación, entre otros.

(4) **Anexo III: Procedimientos normalizados de trabajo** referentes a los apartados incluidos en el artículo 45 de este Real Decreto y al programa de auditorías internas.

(5) **Anexo IV: Memoria analítica de las muestras** a utilizar que deberá presentarse siempre a la Agencia Española del Medicamento, excepto cuando los productos sean especialidad farmacéutica en nuestro país o tengan la calificación de PEI.

### 6.14. Cuestionarios para la evaluación de protocolos de ensayo

Con el fin de normalizar y facilitar la evaluación de los protocolos de ensayo, se siguen unos cuestionarios de evaluación denominados listas-guía. Estos instrumentos constan de varias preguntas que permiten evaluar los apartados que se consideran esenciales en el protocolo. Se distinguen dos tipos de cuestionarios en función de la escala de medida: cuantitativos y cualitativos.

Los **cuestionarios cuantitativos** están formados por varias dimensiones que cubren los apartados del protocolo mediante la formulación de varias preguntas (ítems) por dimensión. Cada pregunta es evaluada mediante una escala numérica y la puntuación final del cuestionario es la suma de los valores obtenidos en la respuesta de cada pregunta. Estos instrumentos presentan la ventaja de contener ítems representativos de todas las dimensiones que se pretende medir. Pero presentan el inconveniente de asignar a cada elemento del cuestionario la misma contribución a la puntuación total, sin considerar su importancia relativa.

Los **cuestionarios cualitativos** están compuestos por varias preguntas generales independientes entre sí. Cada pregunta es representativa de un único apartado del protocolo. Las respuestas a las preguntas dan lugar a una gradación de valores en una escala ordinal de respuesta tipo Likert. La puntuación final del cuestionario se obtiene de una escala exactamente igual a la anterior proporcionando un valor que representa la globalidad del protocolo. El instrumento proporciona, por un lado, un perfil descriptivo de la valoración individual

de cada apartado, lo que permite detectar apartados problemáticos, y por otro lado, un valor que representa la valoración global del protocolo. Su principal inconveniente es que suelen constar de pocos apartados y analizan de forma demasiado general el protocolo. En la **Tabla 4** se muestra un ejemplo de cuestionario de tipo cualitativo para la evaluación de protocolos de ensayo clínico.

## 7. Evaluación de Ensayos Clínicos Publicados

### 7.1. Niveles de evidencia científica

Existen unos niveles de evidencia y grados de recomendación de los resultados de un ensayo clínico publicado, que permiten establecer una especie de escala de validez y seguridad de los resultados:

- (a) **Nivel I**: lo constituyen los estudios controlados, aleatorizados, de tamaño y diseño adecuados que aseguran errores alfa y beta pequeños.
- (b) **Nivel II**: lo constituyen los estudios controlados, aleatorizados, de diseño correcto, pero de tamaño insuficiente, lo que determina altos valores para los errores alfa y beta.
- (c) **Nivel III**: lo constituyen los estudios comparativos no aleatorizados.
- (d) **Nivel IV**: lo constituyen los estudios históricos.
- (e) **Nivel V**: está constituido por la simple relación de casos tratados, sin comparación con grupo control ni diseño de ensayo clínico.

Lista-guía para la Evaluación de Protocolos de Ensayo Clínico	A	D	I	NV	NI
1. ¿El protocolo contiene todos los apartados requeridos legalmente?					
2. Los riesgos probables del paciente, en base a los datos disponibles, son:					
3. El estudio se basa en conocimientos actuales y supone un avance científico.					
4. La importancia de la información disponible justifica la realización del estudio.					
5. La eficiencia científica ( posibilidad de obtener conclusiones válidas con el menor riesgo para los sujetos ) es:					
6. La inclusión de menores de edad, disminuidos y embarazadas, ¿ está justificada ?					
7. Si es un ensayo clínico sin interés terapéutico para el sujeto, ¿ está justificado ?					
8. La obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes es:					
9. ¿ Está prevista la compensación mínima en caso de lesiones o muerte ? (seguro)					
10. Los medios materiales y humanos para realizar el ensayo son:					
11. ¿ Es adecuada la explicación y el alcance de las compensaciones que se ofrecen a los investigadores y sujetos, reflejadas en el contrato ?					
<b>En consecuencia, en base a los datos disponibles, el protocolo es:</b>					
<b>Valoración: A: Adecuado; D: Dudoso; I: Inadecuado; NV: No Valorable; NI: Necesidad de añadir Información</b>					

Tabla 4. Ejemplo de cuestionario de tipo cualitativo para evaluar protocolos de ensayo.

Dependiendo del nivel de evidencia, el grado de fiabilidad de los resultados es diferente. La fuerza de las recomendaciones dependerá del nivel de evidencia alcanzado en el desarrollo de un medicamento:

- (a) Recomendación de grado A: existe un nivel de evidencia claro, estando respaldado por uno o varios estudios de nivel I.
- (b) Recomendación de grado B: basada en los resultados de al menos un estudio del nivel II.
- (c) Recomendación de grado C: únicamente basada en los estudios de nivel III, IV o V. En algunos casos, la falta de estudios de niveles I y II se debe a la evidencia clínica clara obtenida en las fases iniciales de la investigación que impide realizar posteriores estudios controlados por razones éticas.

## 7.2. Un método práctico para leer un ensayo clínico publicado

Después de todo lo expuesto en los apartados anteriores debería comprobarse si la información proporcionada en el artículo es adecuada y permite reproducir fielmente el ensayo. Un método de evaluación crítica de los resultados de un ensayo clínico publicado tiene que permitir aprovechar el tiempo de lectura de forma eficiente. Tiene que ayudar a rechazar la lectura de aquellos ensayos pobremente concebidos, diseñados, ejecutados o publicados, y de aquellos ensayos con resultados sin relevancia clínica. Las cuestiones a plantearse son, "¿estoy interesado en este ensayo?", y "¿merece la pena que pierda el tiempo en él?".

Primero hay que leer el título, y si es interesante, continuar y leer el resumen. Si se considera que es sugestivo, hay que centrarse en las figuras y tablas. Los autores, generalmente, representan sus datos más relevantes en figuras y tablas de resultados. En un trabajo bien escrito y presentado el lector tendría que ser capaz de observar resultados importantes en las figuras y tablas. El primer paso es examinar las características de los grupos al inicio del estudio y evaluar si son comparables, verificando si la distribución aleatoria dio lugar a la formación de grupos similares. A continuación hay que centrar la atención en uno o dos de los gráficos en los que aparezcan los datos más relevantes, es decir, los referentes a la variable principal de valoración. Llegado a este punto habría que preguntarse, "¿están los datos representados adecuadamente?", "¿hay grupo control?", "¿son los resultados clínicamente importantes?", y "¿han sido tratados los datos mediante pruebas estadísticas adecuadas?".

En caso afirmativo, hay que continuar leyendo los resultados, y determinar si se han registrado los acontecimientos adversos, y si se consideraron el cumplimiento terapéutico y las pérdidas de pacientes en el análisis final de los datos. Después de leer los resultados hay que plantearse la siguiente pregunta: "si todo lo que dicen los autores es verdad, ¿es importante para mis pacientes, para mi práctica diaria y para mi ejercicio profesional en conjunto?". Si la respuesta es un rotundo "no", sería conveniente dejar de leer y no perder el tiempo; si es "sí o posiblemente", se puede pasar al apartado de métodos.

Hay que prestar una especial atención a los criterios que refuerzan la validez del ensayo clínico. En particular, hay que examinar los criterios de inclusión, si los pacientes fueron asignados aleatoriamente, si las variables principales del estudio fueron claramente definidas y si el seguimiento de los pacientes se mantuvo enmascarado a lo largo del estudio. Si la conclusión es que el ensayo clínico fue conducido con rigor científico y metodológico y las conclusiones son válidas, entonces podemos anotar los autores, la fuente y las conclusiones del estudio. Existen varios paquetes informáticos para catalogar y manejar referencias bibliográficas que se pueden implementar en un ordenador personal.

Si todavía se dispone de tiempo e interés deberían leerse los apartados más creativos del ensayo, la discusión y la introducción, en este orden. En el apartado discusión hay que prestar especial atención a si los autores tienen en cuenta posibles limitaciones, tales como sesgos, que puedan influir en las conclusiones del estudio.

## 8. Definición de Términos

Con el fin de facilitar al lector la comprensión de los conceptos que aparecen a lo largo del capítulo, se definen los términos más utilizados en el campo de los ensayos clínicos, que provienen de definiciones de legislación, farmacoepidemiología, etc.

**(a) ensayo clínico:** es toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o los demás efectos farmacodinámicos de uno o varios medicamentos en investigación, y/o de detectar las reacciones adversas a uno o varios medicamentos en investigación, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y la eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia. Esta definición incluye los ensayos clínicos realizados en uno o varios centros, tanto en uno como en varios Estados miembros de la Unión Europea.

**(b) ensayo no intervencional:** estudio en el que el o los medicamentos se prescriben de manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización de comercialización. La asignación del paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica médica habitual, y la decisión de prescribir el medicamento estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No deberá aplicarse a los pacientes ningún procedimiento complementario de diagnóstico o de seguimiento y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

**(c) medicamento en investigación:** es aquella forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre su uso médico.

**(d) promotor:** es el individuo, empresa, institución u organización que se responsabiliza del inicio, organización, gestión y financiación del ensayo clínico.

**(e) monitor:** es el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo.

**(f) investigador:** es la persona con profesión reconocida en el Estado miembro con la formación científica y la suficiente experiencia en la atención sanitaria requerida en el área del ensayo propuesto. Es quien dirige la realización práctica del ensayo en un centro y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador responsable se denomina investigador principal y el resto de miembros del equipo pueden denominarse coinvestigadores.

**(g) manual del investigador:** conjunto de datos preclínicos y clínicos sobre el medicamento en investigación para el estudio de dicho medicamento en la patología de estudio propuesta.

**(h) protocolo:** documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término <<protocolo>> se refiere al protocolo, a las sucesivas versiones del mismo y a sus modificaciones.

**(i) sujeto:** aquella persona sana o enferma que participa en un ensayo clínico después de haber otorgado libremente su consentimiento informado, bien recibiendo el medicamento en investigación o bien como control.

**(j) consentimiento informado:** decisión, que debe figurar por escrito y estar fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico, adoptada de forma voluntaria sin persuasión, coerción ni manipulación, tras haber recibido suficiente información acerca de los objetivos del estudio, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, por una persona con competencia y capacidad para comprender o, si se trata de una persona que no está capacitada para hacerlo, por su representante legal. Si el sujeto no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un ensayo clínico.

**(k) comité ético de investigación clínica:** es un organismo independiente formado como mínimo por siete miembros, de los que al menos dos deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno debe ser farmacólogo clínico, otro farmacéutico de hospital

y otro miembro del personal de enfermería, encargados de velar por los derechos y seguridad de los sujetos participantes en los ensayos clínicos, y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre la idoneidad del protocolo y del equipo investigador, la adecuación de las instalaciones, así como del método e información que se dará a los sujetos para obtener su consentimiento informado. También debe comprobar la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico y del seguro o indemnización prevista. Además, debe realizar un seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

(l) **acontecimiento adverso:** cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con el medicamento en investigación.

(m) **reacción adversa:** reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración del medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

(n) **acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave:** cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa, que a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización, o la prolongación de

ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

(o) **reacción adversa inesperada:** reacción adversa cuya aparición o gravedad no corresponde a la información referente al medicamento en investigación, como por ejemplo el manual del investigador o la ficha técnica del producto en el caso de productos autorizados.

## Bibliografía.

1. 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.
2. Asamblea Médica Mundial. **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica con sujetos humanos.** *Helsinki, Finlandia, 1964, enmiendas adoptadas en Tokio, Japón, 1975, Venecia, Italia, 1983 y Edimburgo, Escocia, 2000.*
3. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. **Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica.** *Mosby/Doyma. Madrid, 1994.*
4. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea de 4 de abril de 2001, 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. *DO L 121, de 1 de mayo de 2001: 334-44.*
5. Evans RW, Pollock AV. **A score system for evaluating random control clinical trials of prophylaxis of abdominal surgical wound infections.** *Br J Surg* 1985; 72:256-60.
6. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. **Fundamentals of clinical trials.** *Ed. Mosby. 3rd ed. USA, 1996.*
7. Giráldez J, Idoate A, Jiménez-Torres NV, Ribas J, Rodríguez Sasiáin JM. **Aspectos prácticos de la participación del Servicio de Farmacia en los ensayos clínicos del hospital. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Jornadas de actualización sobre ensayos clínicos.** *Madrid: S.E.F.H., 1990; 65-118.*
8. Gracia D. **Fundamentos de bioética.** *EUDEMA. Madrid, 1989.*
9. Hoffmann RP. **The use of investigational drugs - JCAHO.** *Hosp Pharm* 1988;23:905-9
10. **ICH Harmonised Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice. ICH Secretariat.** *Rook Wood Medical Publications LTD. Surrey UK, 1996.*
11. Idoate A, Giráldez J, Jiménez-Torres NV, Tamés MJ, Inaraja MT, Aldaz A. **Participación actual del farmacéutico de hospital en los ensayos clínicos de España.** *Revista S.E.F.H. 1989; 13: 5-12.*
12. Joerg Hasford. **Design and analysis of clinical trials of compliance. In: Métry JM, Urs AM eds. Drug Regimen Compliance: Issues in Clinical Trials and Patient Management.** *England: John Wiley & Sons Ltd; 1999: 23-40.*
13. Laporte JR. **Principios básicos de investigación clínica.** *Ergon S.A. Madrid, 1993.*
14. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, BOE 306, del 22, del Medicamento.
15. Pocock SJ. **Clinical trials. A practical approach.** *Chichester: Wiley, 1991: 84-5.*
16. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, BOE de 13 de mayo, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.
17. Sacristán JA, Soto J, Galende I. **Evaluación crítica de ensayos clínicos.** *Med Clin* 1993; 100: 780-7.
18. Spilker B. **Guide to clinical trials.** *New York:Raven Press, 1991.*
19. Steedman S, Stirling Touchberry S, Warren J, Goll E, Shaw Phillips MA, McGee CM. **Educational rotations in pharmacy-based investigational drug services.** *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55(15): 2611-3.
20. Stolar MH, Gabriel T, Grant KL, Koeller J, Letendre DE. **Pharmacy-coordinated investigational drug services.** *Am J Hosp Pharm* 1982; 39: 432-6.
21. Suñé Arbussá JM, Bel Prieto E. **Participación de los servicios de farmacia de los hospitales en la realización de ensayos clínicos.** *Cuad. Derecho Europ. Farm. 1997; III(6): 75-90.*